

SÉRIE . n° 1206

N° D'ORDRE : 2074

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Andrée MICHAUX

1^{re} THÈSE. — RECHERCHES COMPARATIVES SUR LES HUMEURS ET LES
ORGANES DU COBAYE NORMAL ET DU COBAYE SOUMIS A UN
RÉGIME SCORBUTIGÈNE.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le **21 JUIN** devant la Commission d'examen

Président : M. P. PORTIER.

Examineurs : { M. M. JAVILLIER.
M. A. GUILLIERMOND.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1929

SÉRIE , n° 1206

N° D'ORDRE : 2074

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Andrée MICHAUX

1^{re} THÈSE. — RECHERCHES COMPARATIVES SUR LES HUMEURS ET LES
ORGANES DU COBAYE NORMAL ET DU COBAYE SOUMIS A UN
RÉGIME SCORBUTIGÈNE.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le

21 JUIN

, devant la Commission d'examen

Président : M. P. PORTIER.

Examineurs : { M. M. JAVILLIER.
M. A. GUILLIERMOND.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1929

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyen Ch. MAURAIN, *Professeur*, Physique du globe.

Doyens honoraires . . . P. APPELL, M. MOLLIARD.

Professeurs honoraires.

A. JOANNIS.

H. LE CHATELIER.

H. LEBESGUE.

A. FERNBACH.

A. LEDUC.

R. DONGIER.

E. HÉROUARD.

ÉMILE PICARD.

G. KOENIGS.

E. GOURSAT.

P. JANET.

F. WALLERANT.

H. ANDOYER.

P. PAINLEVÉ.

Gabriel BERTRAND.

M^{me} P. CURIE.

M. CAULLERY.

G. URBAIN.

Émile BOREL.

L. MARCHIS.

Jean PERRIN.

Rémy PERRIER.

H. ABRAHAM.

M. MOLLIARD.

E. CARTAN.

L. LAPICQUE.

E. VESSIOT.

Professeurs

A. COTTON.

J. DRACH.

Charles FABRY.

Charles PÉREZ.

Léon BERTRAND.

R. LESPIEAU.

E. RABAUD.

P. PORTIER.

E. BLAISE.

P.-A. DANGEARD.

Paul MONTEL.

P. WINTREBERT.

O. DUBOSQ.

G. JULIA.

A. MAILHE.

L. LUTAUD.

Eugène BLOCH.

Henri VILLAT.

Ch. JACOB.

P. PASCAL.

Léon BRILLOUIN.

V. AUGER.

Analyse supérieure et algèbre supérieure.

Mécanique physique et expérimentale.

Calcul différentiel et calcul intégral.

Electrotechnique générale.

Minéralogie.

Astronomie.

Mécanique analytique et mécanique céleste.

Chimie biologique.

Physique générale et radioactivité.

Zoologie (Evolution des êtres organisés).

Chimie générale.

Calcul des probabilités et Physique mathém.

Aviation.

Chimie physique.

Zoologie (Enseignement P.C.N.).

Physique.

Physiologie végétale.

Géométrie supérieure.

Physiologie générale.

Théorie des fonctions et théorie des transformations.

Physique générale.

Application de l'analyse à la géométrie.

Physique.

Zoologie.

Géologie structurale et géologie appliquée.

Théories chimiques.

Biologie expérimentale.

Physiologie comparée.

Chimie organique.

Botanique.

Mécanique rationnelle.

Anatomie et Histologie comparées.

Biologie maritime.

Mathématiques générales;

Étude des combustibles.

Géographie physique et géologie dynamique.

Physique théorique et physique céleste.

Mécanique des fluides et applications.

Géologie.

Chimie minérale.

Théories physiques.

Chimie appliquée.

L. JOLEAUD Paléontologie.

M. JAVILLIER Chimie biologique.

A. DUFOUR Physique (P.C.N.).

F. PICARD Zoologie (Evolution des êtres organisés).

ROBERT-LÉVY Zoologie.

L. DUNOYER Optique appliquée.

A. GUILLIERMOND Botanique (P.C.N.).

A. DEBIERNE Radioactivité.

M. FRÉCHET Calcul des Probabilités et Physique mathém.

N. Chimie analytique.

Secrétaire

A. PACAUD.



E. PÉCHARD Chimie (Ens^e P.C.N.).
M. GUICHARD Chimie minérale.
A. GUILLET Physique.
C. MAUGUIN Minéralogie.
L. BLARINGHEM Botanique.
A. MICHEL-LÉVY Pétrographie.
A. DEREIMS Géologie.
A. DENJOY Calcul diff^{er} et intég^{al}.
H. BÉNARD Physique (P.C.N.).
E. DARMOIS Physique.
C. BRUHAT Physique.
H. MOUTON Chimie physique.

A MON PÈRE

LE DOCTEUR F. MICHAUX

A MA MÈRE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LECLAINCHE

Membre de l'Institut de France

A MONSIEUR PORTIER

Professeur à la Faculté des Sciences de Paris

et à l'Institut Océanographique

Membre de l'Académie de Médecine

*En témoignage de ma profonde
reconnaissance.*

A MADAME RANDOIN

Directeur du Laboratoire de Physiologie
du Centre des Recherches sur l'Alimentation
(Institut des Recherches agronomiques)

A MONSIEUR JAVILLIER

Professeur à la Faculté des Sciences de Paris
Directeur du Laboratoire de Chimie Physiologique
du Centre des Recherches sur l'Alimentation
(Institut des Recherches agronomiques)

*En témoignage de ma très vive
gratitude.*

Recherches comparatives sur les humeurs

et les organes du cobaye normal

et du cobaye soumis à un régime scorbutigène

INTRODUCTION

Le scorbut qui était autrefois un fléau redoutable pour les armées en campagne, les marins et les navigateurs, les habitants des villes où la famine sévissait, tend actuellement à disparaître depuis que les régimes alimentaires comportent une assez grande proportion d'aliments frais.

Bien longtemps avant de soupçonner l'existence du facteur antiscorbutique, on avait remarqué l'action prophylactique et curative de certaines substances nutritives d'origine animale ou végétale.

Mais si les cas de scorbut sont de plus en plus rares dans nos pays et si la Médecine semble se désintéresser de cette affection que l'on prévient et que l'on guérit si facilement, l'intérêt scientifique n'en subsiste pas moins.

Le principe antiscorbutique que renferment les aliments frais a été l'objet de nombreux travaux en Amérique, en Angleterre, en Allemagne, en Norvège et en France.

Parmi les physiologistes qui ont étudié ce facteur, les uns ont cherché à déterminer ses propriétés chimiques et physiques, les autres ont observé et décrit les lésions anatomiques et histologiques que provoquent dans l'organisme des régimes privés de cette vitamine. Quelques-uns ont évalué la richesse plus ou moins grande des aliments en ce facteur. Enfin les troubles que présente le métabolisme au cours du scorbut expérimental ont un intérêt tout particulier pour les biologistes qui entrevoient les multiples problèmes que soulève une question aussi complexe.

C'est ainsi que l'on peut rechercher, d'une part, les humeurs et les tissus qui sont influencés par la vitamine antiscorbutique, et, d'autre part, les modifications qu'ils subissent lorsque l'organisme reçoit une nourriture dépourvue de cette vitamine.

Cependant, malgré le nombre impressionnant des travaux effectués, les résultats obtenus par différents auteurs ne concordent pas toujours, ceci provenant en grande partie des régimes scorbutigènes qui sont imposés aux animaux.

Le travail que nous exposons ici est un ensemble de recherches sur le métabolisme du cobaye recevant le régime scorbutigène de Mme L. Randoin et Lomba biochimiquement équilibré et renfermant tous les éléments nécessaires à la vie, sauf le facteur antiscorbutique.

Après avoir déterminé les variations pondérales que montrent les principaux organes, rate, capsules surrénales, foie, reins, poumons, testicules, glandes thyroïdes et parathyroïdes, ainsi que leurs pourcentages en

eau, nous avons étudié les destinées des protides au cours du scorbut expérimental en dosant, à différentes périodes de la maladie, les albumines totales, sérum-albumine et sérum-globuline, ainsi que l'urée du plasma sanguin et l'urée urinaire.

Afin de savoir si la vitamine antiscorbutique exerce ou non une influence quelconque sur les glucides de l'organisme, nous avons recherché, chez l'animal malade, les teneurs du sang en sucre libre et en sucre protéidique ainsi que les teneurs en glycogène du tissu hépatique et du tissu musculaire.

Nous avons également déterminé les quantités de lipides, cholestérol et acides gras, que renferment certains organes, les capsules surrénales, le foie, la rate et les reins.

Les fonctions martiales du foie et de la rate, ainsi que le taux du fer sanguin présentent un intérêt très particulier dans la question qui nous occupe, étant donné l'anémie profonde que provoque un régime complet uniquement dépourvu de la vitamine antiscorbutique.

Enfin le sang a été l'objet d'une étude spéciale au point de vue des altérations physiques qu'il montre au cours de cette avitaminose ; la coagulation, la calcémie, la teneur en fibrinogène, la teneur en eau, la résistance globulaire sont traitées dans le dernier chapitre.

Au cours de ces recherches, qui ont été effectuées en grande partie au laboratoire de Physiologie du Centre de Recherches sur l'alimentation (Institut des recherches agronomiques) sous la direction de Mme L. Randoin,

nous avons utilisé des cobayes carencés et des normaux, afin que les résultats recueillis chez les malades puissent être interprétés sans aucune équivoque.

Nous gardons un excellent souvenir du très aimable accueil que M. le Professeur Portier a bien voulu nous faire à l'Institut Océanographique, lorsque les locaux de l'Institut des Recherches agronomiques n'étaient pas encore prêts. C'est là que, grâce à sa grande bonté, nous avons commencé ce travail en utilisant le matériel mis
notre disposition et en profitant de la liberté d'action qu'il nous a toujours accordée si généreusement. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression très sincère de notre vive gratitude.

M. le professeur Leclainche, si affable et si bon, nous a encouragée avec une extrême bienveillance à entreprendre ces recherches auxquelles sa haute compétence scientifique a bien voulu s'intéresser. Nous sommes heureuse de l'assurer ici de notre profonde reconnaissance et de notre respectueux attachement.

Nous aimons à nous rappeler les entretiens très animés au cours desquels Mme L. Randoïn nous a initiée à l'étude si passionnante de la Physiologie. Ses connaissances très étendues, son esprit lumineux, prompt à émettre d'intéressantes hypothèses nous ont beaucoup aidée à pénétrer les questions si complexes que suscite tout

travail de physiologie alimentaire. Qu'elle veuille bien croire à nos sentiments de très sincère gratitude et de vive sympathie.

Nous avons été très touchée du bienveillant intérêt que M. le professeur Javillier nous a témoigné à l'occasion de cette thèse ainsi que de l'honneur qu'il nous a fait en acceptant d'être membre de notre jury. Nous lui demandons de bien vouloir agréer ici nos très respectueux remerciements.

Nous remercions également M. J. Alquier qui, très aimablement, nous a donné libre accès à la bibliothèque de la Société Scientifique d'Hygiène alimentaire, M. A. Auguet, M. H. Simounet, Mlle R. de Rorthays, M. R. Lecoq et M. Rey qui, en diverses occasions, nous ont rendu de précieux services avec la plus grande complaisance.

CHAPITRE PREMIER

Historique du scorbut. — Le scorbut chez l'adulte.

Le scorbut infantile. — Le scorbut expérimental.

Le scorbut est une affection qui modifie profondément le sang et qui pour cette raison est désignée par de nombreux auteurs sous le nom de dyscrasie hémorragique. Elle atteint les personnes qui, pour une cause quelconque, s'abstiennent de consommer des aliments frais.

Le scorbut a fait son apparition dans les temps les plus reculés, dans tous les pays et plus particulièrement pendant les guerres et les famines.

Il décima les armées du roi Saint Louis pendant sa campagne en Egypte en 1250. Au xvi^e siècle, les soldats de Charles-Quint qui firent le siège de Metz, plus tard, en 1737, les Prussiens de la garnison de Thorn, enfin en 1760, les Anglais à Québec connurent aussi les souffrances intolérables que provoque cette maladie.

Mais ses ravages furent encore nombreux pendant la guerre de Crimée (1854-1856), la guerre de 1870-1871 et chez les Boers, prisonniers des Anglais dans le Sud-Africain, alors que ces derniers, qui recevaient une nourriture convenable, furent épargnés. Ce mal fit encore des victimes pendant la dernière guerre, 1914-

1918. Les armées, les régions dévastées et les camps de concentration allemands virent des cas assez fréquents de scorbut qui furent le résultat des ravitaillements difficiles ou de la famine plus ou moins intense qui sévissait dans certaines contrées.

Le scorbut fut aussi très redouté des navigateurs et des marins qui y étaient presque fatalement voués, étant donné les difficultés qu'ils avaient à se procurer des aliments en quantités suffisantes pour de longues expéditions. C'est ainsi que, en 1497, Vasco de Gama vit mourir 100 hommes sur 160 qui composaient son équipage au départ. En 1535 Jacques Cartier, séjournant au Canada, n'eut que 3 hommes sur 110 qui échappèrent à cette affection; parmi les malades, une vingtaine moururent, tandis que les autres furent guéris en buvant une décoction faite avec des végétaux frais que leur avait donnée un chef indien.

Tous ces exemples montrent que la question du scorbut est indissolublement liée à celle du ravitaillement. Partout où les approvisionnements sont malaisés et où, par conséquent, pour subvenir aux besoins alimentaires d'une ou de plusieurs familles, ou même d'une ville entière en cas de siège ou de disette, il faut faire des provisions d'aliments qui doivent subir une préparation spéciale en vue de leur conservation, des cas de scorbut apparaissent au bout d'un temps plus ou moins long suivant l'absence plus ou moins complète de végétaux frais. D'autres circonstances favorisent aussi l'évolution de cette maladie, le séjour dans des pays où les climats sont très rigoureux, les habitations malsaines,

enfin l'état de dépression morale dans lequel se trouvent des personnes qui craignent ou subissent une catastrophe quelconque.

Après de nombreux tâtonnements, on finit par reconnaître les propriétés très efficaces du jus de citron dont la consommation était devenue obligatoire sur les navires anglais depuis 1757. D'autre part, les moyens de communication plus faciles et plus rapides contribuèrent aussi à diminuer le nombre des cas de scorbut.

ETIOLOGIE DU SCORBUT.

L'action efficace des végétaux frais est connue depuis fort longtemps. Venette en 1671, Kramer, médecin de l'armée autrichienne en 1720, Bachstrom en 1734, Lind en 1757 y font des allusions fréquentes. Cook, faisant le tour du monde, remarque l'action prophylactique de la viande crue d'animaux marins.

Le scorbut fut particulièrement étudié par Barlow qui fut l'un des premiers qui rapprocha le scorbut de l'adulte du scorbut infantile (1894). Peu de temps après, des travaux scientifiques sont entrepris par Hölst et Frolich qui réussissent à provoquer le scorbut chez le cobaye. Signalons enfin en 1912 les belles recherches de Funk qui permettent de poser les principes fondamentaux nécessaires pour étudier les diverses avitaminoses.

Pour cet auteur, il entre dans la constitution des aliments frais, végétaux ou animaux, non seulement des protides, des glucides, des lipides et des sels minéraux,

mais aussi des doses minimes de substances spéciales qui ont des rôles importants dans la nutrition de l'organisme et que Funk désigne sous le nom de « vitamines ».

Les vitamines, dont la constitution chimique est encore peu connue, se divisent en facteurs liposolubles et en facteurs hydrosolubles. Parmi ces derniers nous devons citer le facteur antiscorbutique, ou vitamine C, dont l'étude nous occupe ici.

Lorsqu'il y a absence totale ou partielle de la vitamine antiscorbutique, un scorbut d'intensité variable se déclare, le premier cas étant réalisé lorsque le régime consommé est entièrement privé de tout élément frais, le second, lorsque divers constituants d'une ration ont subi des manipulations diverses pendant lesquelles la vitamine a été plus ou moins détruite (lait stérilisé pour jeunes enfants, conserves, etc.).

De nombreux physiologistes ont étudié alors le scorbut expérimental chez le cobaye ou d'autres animaux qui avaient été soumis à différents régimes scorbutigènes sur lesquels nous auront l'occasion de revenir plus loin.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE.

Deux faits très caractéristiques sont remarqués dans cette maladie : d'une part, les nombreuses altérations qui modifient le sang et d'autre part, un trouble très profond de la nutrition générale dont il résulte souvent la dégénérescence graisseuse de certains organes. Les ecchymoses, les indurations, les hémorragies des mu-

queuses et des séreuses qui sont toujours observées chez les scorbutiques sont causées par la dyscrasie hémorragique.

L'un des symptômes les plus typiques du scorbut est la gingivo-stomatite qui n'existe cependant que chez les malades, enfants ou adultes, qui ont des dents. Les gencives deviennent saignantes, violacées et molles. L'étude microscopique de ces altérations révèle, d'après Babès, 5 couches superposées de dehors en dedans : la première est très peu colorée et n'a pas d'épithélium, elle renferme des noyaux cellulaires et des bactéries diverses ; de longues et fines bactéries entre-croisées constituent la deuxième couche ; la troisième est formée par des cellules rondes mono ou polynucléaires ; une membrane muqueuse oedématisée dans laquelle se trouvent de nombreux bacilles constitue la quatrième couche ; les vaisseaux dont l'ensemble forme la cinquième couche sont très dilatés et remplis de sang dans lequel il n'y a plus de bactéries, mais des leucocytes polynucléaires, des cellules endothéliales et d'autres cellules très variées.

Le sang s'éclaircit beaucoup chez les scorbutiques, il devient rouge cerise. Il y a hypoglobulie et diminution de la teneur en hémoglobine. Le sérum s'appauvrit en sels tandis que l'albumine et la fibrine augmentent.

Pour certains auteurs, l'état hémorragique que présente l'organisme proviendrait de l'inflammation de la membrane interne des artères et des granulations graisseuses qui se trouvent dans les parois, les globules rouges passant dans l'intervalle que laissent entre elles les cellules endothéliales.

Findlay a montré que l'endothélium des capillaires des cobayes scorbutiques est gonflé et dégénéré ; la circulation étant de ce fait très ralentie, il en résulte l'état congestif si fréquemment observé dans cette maladie ; ce physiologiste pense que la dégénérescence signalée est un des facteurs qui provoquent une diminution de l'oxygénation des tissus et favorisent la formation des œdèmes et des hémorragies.

Il n'y a rien de spécial à signaler sur le système nerveux ; le cerveau est parfois congestionné.

Le foie, la rate et les reins sont hypertrophiés ; le premier présente, en outre, de la dégénérescence graisseuse. La plupart des muqueuses sont hémorragiques, muqueuses pulmonaire, gastrique, intestinale, etc., c'est pourquoi il y a souvent des épanchements sanguins dans les bronches, l'estomac, l'intestin et le bassinet.

Le squelette est touché au cours du scorbut ; non seulement les épiphyses sont décollées, les articulations costo-sternales détachées, mais on signale, en outre, de fortes hémorragies sous le périoste et dans la moelle osseuse. Les muscles sont le siège d'hémorragies très étendues.

LES SYMPTOMES DU SCORBUT CHEZ L'ADULTE.

L'évolution du scorbut se divise en trois périodes : la période de début, la période d'état et la période de terminaison.

Période de début. — Les malades pâlisent beaucoup,

leur figure est boursouflée et leurs paupières sont cédemateuses, les muqueuses se décolorent peu à peu. Les sujets sont tristes, découragés, évitent toute société ; ils sont essoufflés et fatigués au moindre effort. Bientôt les articulations des membres et les articulations costosternales deviennent douloureuses, ce qui provoque une gêne des mouvements respiratoires, gêne qui s'accroîtra avec le degré de l'anémie.

Les membres inférieurs montrent des lésions cutanées qui s'étendent ensuite sur tout le corps, se développent et constituent, dans la période d'état, le piqueté hémorragique. Des ecchymoses apparaissent sur la muqueuse buccale, au voile du palais, à la face interne des gencives. Les gencives gonflent, s'épaississent et se ramollissent, elles prennent une teinte livide. Le malade commence déjà à maigrir.

Période d'état. — La gingivo-stomatite se développe rapidement, l'haleine est très mauvaise, les gencives saignent et prennent un ton violacé, les dents branlent, la mastication devient très pénible. Les tissus se durcissent peu à peu et montrent des ecchymoses qui sont provoquées par des hémorragies intra-musculaires et sous-cutanées. De nombreuses indurations s'étendent à la face interne des membres inférieurs sous forme de tumeurs très dures qui, lorsqu'elles se développent, deviennent le siège de douleurs tellement violentes que les scorbutiques évitent tout mouvement et tout contact et fléchissent légèrement les jambes.

La cécité qui apparaît parfois dans certains cas de scorbut, provient de l'anémie profonde et de la dépres-

sion nerveuse qui atteignent les malades. L'urine est peu abondante, foncée, s'appauvrit en urée, mais s'enrichit en minéraux ; elle devient quelquefois albumineuse. Les sujets dont le moral est de plus en plus sombre, souffrent de maux de tête et délirent souvent.

Période de terminaison. — Les jambes présentent des ulcères qui se forment lorsque les ecchymoses reçoivent le moindre choc. Pendant les mouvements respiratoires, on perçoit une crépitation très particulière. Les lésions des gencives s'accroissent et entraînent souvent la nécrose des maxillaires et le décollement du périoste. C'est aussi à ce moment que se produisent d'une part, le décollement des épiphyses des os longs et, d'autre part, de nombreuses hémorragies viscérales d'origine muqueuse qui provoquent des gastrorrhagies, de l'entérocólite hémorragique, des hématuries et même des bronchorragies.

On observe parfois des épitaxis, des hémorragies de la conjonctive et de la choroïde. C'est alors que le malade complètement épuisé, mais ayant conservé toute son intelligence, suit, sans pouvoir y remédier, la désorganisation progressive de toutes ses fonctions vitales. La fin de ses maux ne lui apparaît plus maintenant que sous la forme d'une mort lente, angoissante qui attaque peu à peu les divers tissus et qui, après chaque assaut, laisse végéter un organisme de plus en plus amoindri et déprimé.

Il peut survenir, au cours de cette maladie, de nombreuses complications qui touchent plus ou moins les différents systèmes de l'organisme : le système cutané,

le système nerveux, les poumons, l'appareil digestif et enfin le système circulatoire qui présente une des complications les plus caractéristique du scorbut, l'hémopéricardite dans laquelle il y a non seulement épanchement sanguin, mais aussi inflammation du muscle cardiaque avec douleurs violentes. L'affaiblissement progressif et rapide du cœur qui en résulte peut, dans certains cas, provoquer une mort foudroyante.

LE SCORBUT INFANTILE OU LA MALADIE
DE MOELLER-BARLOW.

En 1856, Moeller, professeur à Koenigsberg, signale une maladie d'enfant qu'il désigne sous le nom de « Rachitisme aigu » et dont les principaux symptômes sont des hémorragies et des ulcérations des gencives, des épanchements sanguins dans les orbites et des tuméfactions plus ou moins étendues des membres. Le Virchow's Jahresbericht publie, en 1873, l'observation d'un cas analogue que l'auteur, Ingerslev, médecin danois, appelle « scorbut infantile ». Quelques années plus tard, Cheadle fit paraître plusieurs mémoires sur cette affection qu'il rapproche aussi du scorbut.

Malgré ces précurseurs, c'est surtout Barlow qui, en 1883, décrit la symptomatologie, les lésions anatomiques, l'étiologie et le traitement du scorbut infantile. Les recherches de Barlow furent bientôt poursuivies dans plusieurs pays, notamment dans ceux où l'usage des aliments de conserve était le plus répandu, l'Angleterre et l'Allemagne.

En France, des travaux importants furent faits par Marfan, Hutinel, Moizard, Netter (1898), Comby, Variot, Brun et Renault, Nobécourt, Lenoble, Hallé, etc. Enfin des données intéressantes ont été publiées par la Société de Pédiatrie des Etats-Unis d'Amérique sur l'étiologie et la symptomatologie du scorbut infantile. Les cas sont d'ailleurs de plus en plus rares depuis que l'on sait le rôle néfaste que jouent les aliments de conserve dans l'étiologie de cette maladie.

Description de la maladie. — Trois symptômes très nets caractérisent cette maladie.

1° Une anémie plus ou moins intense se développe chez des enfants recevant une nourriture soignée qu'ils digéraient bien auparavant.

2° Les membres sont douloureux et présentent des tuméfactions.

3° Les gencives sont tuméfiées et hémorragiques.

Evolution. — Un enfant, qui était soumis depuis quelques temps à une alimentation artificielle préparée avec le plus grand soin et qui paraissait lui convenir, devient subitement très pâle. Il est moins gai, moins joueur, il dort mal et pousse souvent des cris. Les douleurs s'accroissent assez rapidement, le sommeil est de plus en plus agité, le petit malade pleure fréquemment; non seulement il évite tout mouvement, mais il manifeste une certaine appréhension dès que quelqu'un s'approche de lui pour le prendre, il fléchit les jambes, il ne veut absorber aucune nourriture, ne dort plus et sa courbe de poids accuse une diminution assez considérable.

Les jambes gonflent, la palpation révèle, autour de l'os, une zone tuméfiée et douloureuse. D'autres lésions hémorragiques plus ou moins intenses sont observées : des pétéchies, des épanchements sanguins intra-orbitaires, des ecchymoses, enfin la gingivo-stomatite qui n'atteint que les enfants qui ont des dents et qui, dans ce cas, ont une haleine particulièrement fétide.

On note parfois un état légèrement fébrile accompagné de sueurs abondantes et de troubles digestifs (vomissements, absence complète de l'appétit).

Arrivée à ce degré, la maladie évolue rapidement. Les hémorragies viscérales, de nouveaux hématomes apparaissent alors et se multiplient, augmentant ainsi l'état de faiblesse du malade qui succombe bientôt emporté quelquefois par une complication quelconque (de la congestion pulmonaire par exemple).

Mais si le régime alimentaire est modifié à temps et comporte soit des jus de fruits frais, citron ou orange, soit du lait cru, l'état de l'enfant s'améliore promptement : dès le surlendemain le mieux est très sensible ; le malade dort, mange avec appétit et c'est avec plaisir qu'il reprend les jouets qu'il repoussait auparavant ; les joues se colorent peu à peu ; la guérison est complète au bout de trois semaines.

Les hématomes sous-périostés qui sont si fréquemment observés dans cette affection, sont remarqués surtout dans la région fémorale plus rarement dans la région tibiale. Il y a parfois rupture de l'os.

Parmi les manifestations hémorragiques qui peuvent se présenter au cours du scorbut infantile, écoulement

nasal sanguin, hémorragies intra-musculaires, intestinales et viscérales, l'hématurie est presque toujours notée.

Les troubles digestifs ne sont pas très nets, sauf l'anorexie et l'affection des gencives.

Malgré la pâleur extrême de l'enfant, les teneurs du sang en globules rouges et en hémoglobine sont parfois très peu modifiées. Mais on constate plus fréquemment une diminution notable et du nombre des globules rouges et du taux de l'hémoglobine. D'après Lenoble, le sang du scorbutique présenterait une réaction myéloïde qui existe également dans certains purpuras ; il y aurait en outre irrétractibilité du caillot sanguin.

Les parois vasculaires sont, selon les travaux de Hess et Fish, beaucoup plus perméables qu'à l'état normal, le sang coagule très lentement et le nombre des hématies est très inférieur à celui que l'on trouve chez un enfant bien portant.

Au point de vue anatomo-pathologique, les recherches de Baginsky, Smorl, et plus récemment celles de Nobécourt, Tixier et Maillet ont montré que les lésions microscopiques siègent surtout dans la moelle osseuse où du tissu conjonctif remplace presque complètement les éléments médullaires.

Enfin le tissu osseux devient très fragile, c'est pourquoi les fractures spontanées, qui sont mentionnées plus haut, sont si fréquentes chez les enfants atteints de scorbut.

Cette affection est bien, comme le scorbut de l'adulte, une maladie par carence ou une avitaminose, puisque

l'administration de quantités minimales d'aliments frais, jus de citron ou d'orange, etc., suffit pour préserver ou guérir les enfants qui présentent déjà des symptômes scorbutiques.

LE SCORBUT EXPÉRIMENTAL.

Vers 1875, Théobald Smith, ayant nourri des cobayes avec de l'avoine et de l'eau, avait observé que ces animaux mouraient en présentant de nombreuses hémorragies. Ce furent Hölst et Frolich qui, en 1907, montrèrent que la maladie produite chez le cobaye en lui donnant des graines de céréales et de l'eau, déterminait des lésions analogues à celles du scorbut.

L'animal en expérience maigrit d'abord beaucoup, puis son poids ne varie plus pendant un certain temps. Les troubles digestifs, anorexie et diarrhée sanguinolente, le gonflement douloureux des articulations apparaissent vers le vingtième jour. Ces symptômes sont accompagnés d'une nouvelle baisse de poids. La mort survient vers le vingt-cinquième jour. L'autopsie révèle de nombreuses hémorragies viscérales, l'état très congestionné de la moelle osseuse, un amincissement de l'os au niveau des épiphyses. En outre, les molaires se déchaussent facilement.

Ayant réussi à reproduire le scorbut chez l'animal, ces auteurs ont alors étudié les aliments curatifs ou préventifs de cette maladie. Ils trouvèrent ainsi que la substance efficace est particulièrement abondante dans le chou, le citron, l'orange, etc., et dans les jus qui en

sont extraits. Ils ont enfin déterminé quelques propriétés de cette substance.

Pour Funk (1914), la substance antiscorbutique est une vitamine, étant donné son rôle dans l'organisme et ses propriétés spéciales.

L'efficacité du lait cru donné à volonté à des cobayes fut reconnue par Jackson et Moody et Jackson et Moore, mais ces auteurs ont remarqué que cette action est irrégulière, car elle ne se manifeste pas dans tous les cas.

D'après Mc Collum et Pitz, le cobaye recevant une alimentation incomplète présenterait bientôt au niveau du cæcum une stase fécale d'où résulterait le scorbut. Cohen et Mendel, Chick, Hume et Skelton, Hess, Mouriquand et Michel ont vérifié et critiqué ces travaux.

Morgen et Beger voient dans cette maladie une intoxication par acidose. Mais Mouriquand et Michel réfutent cette opinion. Un trouble quelconque dans le métabolisme du calcium est invoqué par Pitz comme étant une des causes qui provoqueraient le scorbut. Cependant Hölst et Frolich ont montré que les sels de chaux n'avaient aucune action curative sur l'état des scorbutiques.

Depuis les travaux de Drummond en 1918 et de Mc Collum en 1920, la plupart des physiologistes sont d'accord pour admettre que le scorbut expérimental est uniquement dû à l'absence de la vitamine antiscorbutique dans un régime qui, par ailleurs, est bien équilibré.

Qu'est-ce que la vitamine antiscorbutique? — Quelles sont ses propriétés? — Cette substance, dont l'utilité

n'est plus discutée, est encore très mystérieuse, sa composition chimique étant à l'heure actuelle toujours inconnue.

Propriétés de la vitamine antiscorbutique. — D'après Zilva, le principe antiscorbutique renfermerait de l'azote aminé ; ce serait un composé ternaire pour Bezssonoff.

Les travaux de Hölst et Frolich ont montré que la vitamine antiscorbutique se dissout dans l'eau, dans l'eau acidulée ; elle existe dans les jus acides de nombreux végétaux. Les principaux solvants de cette vitamine sont l'alcool à 80° renfermant 1 % d'acide citrique, l'alcool absolu acide, l'alcool méthylique, tandis que l'alcool butylique, l'acétone, l'éther, l'éther de pétrole et la plupart des solvants organiques ne possèdent pas cette propriété (Freise ; Freudenberg ; Harden et Zilva ; Hart, Steenbock et Lepkowsky ; Hess et Unger ; Hölst et Frolich).

Cette vitamine diffuse à travers des membranes de collodion alcoolique. D'après Zilva, la substance antiscorbutique, qui provient du suc de rave, dialyse comme celle qui est extraite du jus de citron.

La filtration sur bougie détruit partiellement le pouvoir antiscorbutique (Harden et Zilva) ; mais ce dernier n'est altéré ni par le fer colloïdal, ni par l'adsorption par la terre à foulon (Fraenkel et Hager ; Harden et Zilva ; Zilva et Miura).

Le facteur antiscorbutique s'oxyde très facilement, la simple exposition à l'air ou la dessiccation artificielle des aliments qui, à l'état frais ont un grand pouvoir antiscorbutique, détruisent plus ou moins cette propriété.

Plusieurs facteurs interviennent dans ce phénomène :
1° la réaction du milieu. Plus les végétaux et les jus qui en sont extraits sont acides, plus ils résistent à la chaleur et au vieillissement (Hess et Unger ; Hölst et Frolich ; Mouriquand et Michel).

2° Le facteur antiscorbutique est plus facilement détruit dans les extraits des plantes que dans les végétaux eux-mêmes ;

3° La température qui n'a qu'une importance secondaire dans cette destruction. Des travaux ont été entrepris à ce point de vue par Eddy, Shellow et Pease ; Givens et Cohen ; Hess et Unger ; les uns ayant établi que la simple cuisson agit peu sur le pouvoir antiscorbutique des aliments, tandis que les autres démontrent qu'une longue ébullition suivie d'une dessiccation est néfaste à l'activité antiscorbutique du chou, de la pomme de terre et de la carotte. Mais ce pouvoir résiste à l'ébullition en vase clos ou dans une atmosphère de gaz carbonique ; il disparaît rapidement dans un courant d'oxygène à 100°.

La température agit plus ou moins suivant l'acidité du milieu. La diminution du pouvoir antiscorbutique est de 73% lorsque le chou est chauffé pendant une heure à 60° ; à 100° et pendant 20 minutes, la perte est alors de 70 % (Hölst et Frolich).

L'activité du jus de citron ne diminue pas quand il est porté à l'ébullition au contact de l'air pendant une heure, tandis que dans les mêmes conditions, le jus décitraté perd 50 % de son activité.

Mais la diminution est de 58 %, lorsque le jus de

citron maintenu à 100° pendant une heure a un pH égal à 5 ; à 15° pendant 5 jours et à pH égal à 10, la perte est de 95 % (Dutcher, Harshaw et Hall). D'autre part, Zilva a montré que de l'air traversant un jus à 100° et à pH égal à 2,2 n'agit que très lentement sur son activité, tandis que 30 % de cette dernière disparaît en 30 minutes lorsque le jus décitraté à pH égal à 12,5 est au contact de l'air.

Enfin le facteur antiscorbutique est détruit par des émanations de radium (Funk), les rayons ultra violets (Zilva) et l'ozone.

Il est très intéressant de connaître les propriétés physiques de cette vitamine afin que les aliments qui doivent être consommés de suite, ou conservés pendant un certain temps soient préparés de telle sorte que le principe antiscorbutique résiste au traitement subi.

LES RÉGIMES SCORBUTIGÈNES.

L'étude du scorbut expérimental exige l'emploi d'un régime scorbutigène qui renferme tous les éléments nutritifs reconnus, actuellement nécessaires à la vie sauf, naturellement, le facteur antiscorbutique ; l'animal-réactif par excellence étant le cobaye, il faut donc, en outre, que ce régime convienne, et par sa consistance, et par sa composition chimique à cette espèce.

D'après les travaux de P. Portier et Mme L. Randoïn, de P. Portier et Lomba et enfin de Mme L. Randoïn et Lomba, seuls les lapins jeunes recevant un mélange de légumes stérilisés privés de vitamine C montrent des symptômes

scorbutiques, alors que les lapins adultes supportent très bien ce régime et se reproduisent normalement.

Le pigeon et le rat paraissent être complètement indifférents à l'avitaminose C ; Parsons a d'ailleurs émis l'hypothèse que le rat faisait la synthèse de cette vitamine, le lieu de cette synthèse étant le foie. En effet, cet auteur ayant soumis des rats, pendant plusieurs générations, au régime scorbutigène, remarqua que ceux-ci ne présentèrent jamais de symptômes scorbutiques. En outre, les foies des rats de la seconde ou de la troisième génération, ayant été prélevés et donnés à des cobayes scorbutiques, eurent sur ces derniers une action curative très nette.

Les régimes scorbutigènes qui ont été composés sont très nombreux et nous pouvons remarquer que plus la question fait de progrès, plus les constitutions de ces rations se compliquent, par le souci très naturel qu'ont les expérimentateurs d'obtenir une alimentation aussi complète que possible et dans laquelle le facteur anti-scorbutique seul est éliminé.

C'est ainsi que l'avoine très employée par les premiers chercheurs fut additionnée soit de son de froment (Th. Smith), soit de beurre, soit de lactate de calcium ou de chlorure de sodium.

Mouriquand et Michel ; Funk ; Hess et Unger ; Hölst et Frolich ; Chick et Hume ; Dutcher, Pierson et Biester ; Jackson et Moore ; Mc Collum et Pitz ; enfin Tozer ont utilisé comme base de leur ration l'orge et la farine de soja qu'ils complétèrent par du papier filtre et du foin, de la sciure de foin, des laxatifs, du lactose, de

la viande de bœuf, du phosphate tricalcique, du chlorure de calcium, du chlorure de sodium ou du lait.

D'autres physiologistes se sont efforcés de composer des régimes artificiels qui puissent être complétés par de très petites doses de substance antiscorbutique insignifiantes au point de vue nutritif. Givens et Cohen (1918) ont utilisé la ration suivante :

Farine de soja autoclavée.....	76,3
Lactate de calcium.....	2,9
Chlorure de sodium.....	2,9
Levure de bière.....	25,9
Lait desséché.....	11,3

En 1919, Lewis a composé un régime assez différent :

Caséine.....	40
Avoine.....	50
Son.....	10
Lactate de calcium.....	1,5
Chlorure de sodium.....	1,5
Lait cru.....	20

Le régime de Hart, Steenbock et Ellis (1920) renferme les constituants qui sont indiqués ci-dessous.

Caséine.....	5
Avoine.....	69
Farine de luzerne.....	12,5
Foin broyé.....	12,5
Chlorure de sodium.....	1

En 1923, Madame L. Randoin et Lopez Lomba, et Mme L. Randoin ont publié la composition de leur régime scorbutigène que nous avons employé dans nos recherches.

Farine de haricots blancs cuite.....	83
Lactate de calcium	5
Chlorure de sodium.....	1,5
Levure de bière.....	3,0
Graisse de beurre.....	5,5
Aliment encombrant (papier filtre).....	2,5

Enfin en 1925, Carey et Hauge ont utilisé le régime suivant :

Farine de soja autoclavée.....	84
Lactate de calcium.....	3
Chlorure de sodium.....	3
Levure de bière.....	3
Beurre.....	5
Aliment encombrant (agar).....	2

Ces régimes qui viennent d'être cités sont rendus complets en donnant quotidiennement aux cobayes de 2 à 5 cc. de jus de citron ou d'orange.

Le régime de Mme L. Randoin et Lomba a une composition chimique aussi voisine que possible de celle du régime naturel qui a été distribué aux cobayes normaux, cette ration étant constituée par des pommes de terre, du chou, du son et des carottes, mélangés à parties égales.

Les animaux qui sont soumis exclusivement à la nourriture scorbutigène en question, présentent des symptômes scorbutiques vers le vingtième jour et succombent inévitablement entre le ving-huitième et le trente-deuxième jour.

Cette ration faite avec le plus grand soin et en prenant toutes les précautions nécessaires donne d'excel-

lents résultats en ce qui concerne l'évolution et l'issue fatale de la maladie.

Action du régime de Mme L. Randoïn et Lomba sur les cobayes. — Les cobayes soumis à ce régime sont répartis en deux lots, suivant qu'ils reçoivent ou non du jus de citron.

Il faut une huitaine de jours pour que la nouvelle nourriture soit définitivement adoptée, c'est pourquoi les courbes de poids baissent dans les deux groupes pour se relever dès que la quantité du régime consommé augmente.

A cette époque, on éprouve une certaine difficulté à faire absorber aux cobayes témoins 2 à 3 cc. de jus de citron ; cette ingestion forcée leur est très désagréable, ils se débattent, rejettent le liquide et repoussent de leurs pattes la pipette de l'opérateur qui est souvent cassée au cours de la lutte. Mais cet état de chose ne dure pas. Au bout d'un certain temps, non seulement les cobayes prennent docilement, par petites gorgées le jus de citron, mais ils semblent l'absorber avec un certain plaisir ; avec leurs pattes de devant, ils tiennent la pipette qui était, auparavant pour eux, un objet d'horreur. Il est probable que, dès ce moment, les animaux ressentent instinctivement un besoin de vitamine que le jus de citron satisfait.

Jusqu'au vingtième jour environ, rien ne distingue les cobayes des deux groupes : ils sont tous très vifs, le pelage est lustré et très propre, les yeux très brillants ; ils s'agitent beaucoup dans leurs cages et se dressent

le long du grillage en manifestant violemment leur dépit lorsqu'on distribue de la verdure et des légumes frais aux animaux qui ne sont pas en expérience.

Cependant, nous avons souvent constaté que les articulations des membres inférieurs des cobayes soumis au régime scorbutigène, sont déjà douloureuses à la palpation vers le dix-septième jour, ce symptôme apparaissant plus ou moins vite, suivant leurs réserves en vitamine C.

A partir de ce moment, les deux lots d'animaux vont se comporter de façon très différente. Alors que d'une part, la courbe de poids du groupe recevant le jus de citron monte progressivement d'une allure très normale, et que, d'autre part, l'aspect physique, vivacité, appétit, propreté, etc., des animaux est toujours comparable à celui des cobayes normaux pendant toute la durée de l'expérience, si longue soit-elle, les sujets soumis au régime scorbutigène se distinguent très nettement des précédents.

C'est à cette époque, vers le vingtième jour, que l'on note une nouvelle baisse des poids et que les troubles digestifs font leur apparition, la diarrhée qui deviendra sanguinolente quelques jours plus tard et qui contribuera tant à l'affaiblissement des animaux. Ceux-ci sont moins propres et montrent déjà un état de grande fatigue qui s'accroît rapidement au fur et à mesure que la maladie évolue.

Leurs yeux se ternissent et sont parfois à demi fermés, les cobayes recoquillés sur eux-mêmes, les poils raides et sales, se tiennent immobiles dans un coin de leurs

cages, complètement indifférents à tout ce qui se passe autour d'eux, la présence dans leur voisinage de feuilles de chou ou de carottes ne les sortant même plus de leur état de torpeur.

Ils s'épuisent de jour en jour, leurs articulations, notamment celles des membres postérieurs, sont gonflées et tuméfiées, c'est pourquoi ils se déplacent de moins en moins, uniquement pour s'alimenter. Nous avons d'ailleurs souvent noté que les pattes sont très écartées l'une de l'autre, probablement afin d'éviter tout choc qui, dans l'état où elles sont, serait extrêmement douloureux.

L'expression morne des animaux devient angoissée dès qu'on les saisit, d'ailleurs le moindre contact accroît tellement leurs souffrances que dans bien des cas, les pattes antérieures sont posées alternativement sur le plancher de la cage montrant bien ainsi combien leurs membres sont endoloris.

Les mouvements respiratoires courts et accélérés accusent une dyspnée très nette. Les cobayes maigrissent de plus en plus, tout en ne cessant de consommer des quantités importantes de nourriture. Mais les hémorragies intestinales auxquelles ils sont sujets deviennent plus fréquentes et plus abondantes. Ils sont exténués, et c'est presque à bout de forces qu'ils succombent entre le vingt-huitième et le trente-deuxième jour, après une agonie lente pendant laquelle les animaux couchés sur le flanc semblent attendre, résignés, la mort qui mettra un terme à leurs souffrances.

Ces symptômes que nous avons observés tant de fois

concordent avec ceux qui furent décrits en 1923 par Mme L. Randoin et Lomba et par Mme L. Randoin, ceci n'étant pas surprenant, puisque le régime que nous avons adopté est celui que ces auteurs ont composé et utilisé dans leurs expériences.

D'autres physiologistes, ayant déterminé le scorbut en employant des régimes différents, décrivirent sensiblement les mêmes symptômes. Chick, Hume et Skelton ; Cohen ; Cohen et Givens ; Cohen et Mendel ; Delf et Tozer ; Funk ; Hess et Unger ; Hölst ; Hölst et Frolich ; Mc Collum et Pitz ; Mouriquand et Michel ; Weill et Mouriquand.

L'autopsie du cobaye scorbutique. — L'autopsie révèle des symptômes encore beaucoup plus caractéristiques. D'une façon générale l'organisme du cobaye présente un état congestif et hémorragique très marqué.

Les gencives sont gonflées et tuméfiées, les grosses molaires branlantes se déchaussent facilement et cependant, fait à signaler, les animaux ont, dans la plupart des cas, mangé jusqu'à la veille de leur mort des poids notables de nourriture, ceci étant dû à la consistance pâteuse et cependant épaisse de leur régime.

Les organes, en particulier, subissent des modifications assez importantes : les poumons, la rate, les capsules surrénales présentant un piqueté hémorragique, le foie et les reins sont congestionnés, ces deux derniers étant en outre le siège de nombreuses hémorragies interstitielles. La vésicule biliaire est généralement réduite et

renferme une bile sanguinolente. En outre, les capsules surrénales et surtout la rate sont hypertrophiées.

Signalons aussi de multiples hémorragies sous-cutanées, et intramusculaires notamment à la face externe de la jambe, enfin des hémorragies sous-périostées qui sont visibles aux articulations des membres antérieurs et postérieurs, le genou étant particulièrement touché.

Les os sont très friables et se cassent facilement, c'est ce qui explique les fractures fréquentes que l'on observe chez les jeunes à la suite d'un décollement épiphysaire. La moelle osseuse est sanguinolente. Des travaux histologiques ont montré que la moelle osseuse est très modifiée à la fin de cette maladie : une matière gélatineuse présentant quelques filaments fibreux remplace peu à peu les cellules hématopoïétiques.

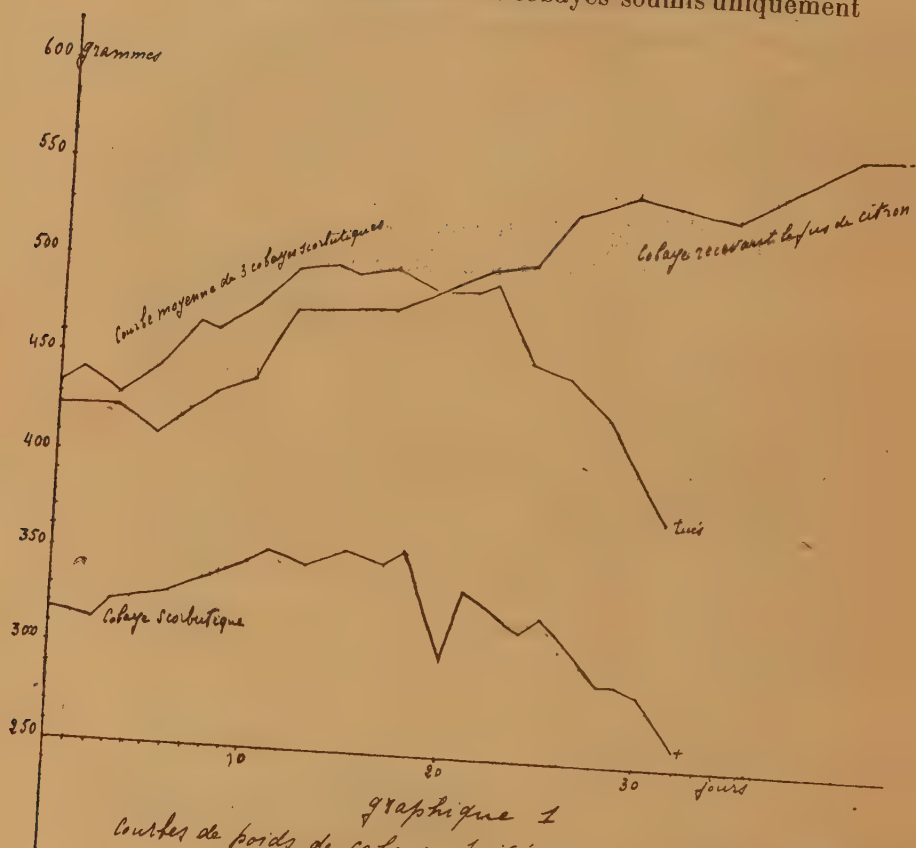
D'après une étude de Tozer sur les lésions osseuses, les cellules cartilagineuses sont disposées irrégulièrement tandis que les trabécules osseuses sont diminuées de longueur. Quand il y a fracture, on observe, près de la cassure, dans la cavité médullaire une hémorragie et un amas de tissu conjonctif.

Sur toute leur longueur, les intestins sont parcourus par un grand nombre de filets sanguins ; la vessie est parfois hémorragique. Selon Mc Carison, la musculieuse et la muqueuse de cet organe sont enflammées et les muqueuses stomacale et duodénale sont ulcérées.

Nous savons aussi, grâce aux travaux de Findlay, cités plus haut, que les capillaires sont très altérés au cours du scorbut expérimental.

Le graphique ci-dessous donne les courbes de poids

de cobayes soumis au régime scorbutigène de Mme L. Randoïn et Lomba complété ou non par du jus de citron. D'une façon générale les cobayes soumis uniquement



Courbes de poids de cobayes privées ou non de vitamine antiscorbutique

au régime scorbutigène s'habituent plus facilement à cette nourriture que ceux qui reçoivent un supplément de jus de citron ; il en résulte que l'amaigrissement qui est presque toujours constaté au début est moins

accentué et dure moins longtemps chez les premiers que chez les seconds.

Les symptômes scorbutiques qui sont observés chez l'animal vivant ou mort indiquent que l'organisme est profondément altéré. Que devient le métabolisme dans ces conditions ? De nombreux travaux ont déjà été publiés sur ce sujet.

Caridroit ; Schepilewskaya et Jarussava étudiant l'azote total urinaire constatent une augmentation progressive vers la fin de la maladie qui correspond à la perte de poids que subit l'animal à cette époque. Les résultats que Shipp et Zilva ont trouvés au cours de leurs recherches sur le métabolisme ne prouvent pas que l'absorption et la rétention azotées des jeunes cobayes soient modifiées au début du scorbut ; il en est de même du rapport C/N qui est déterminé dans les urines de ces animaux.

D'après Palladin et Kudriazewa, le taux de la créatine éliminée s'élève alors que le phosphore et le calcium urinaires diminuent (Palladin et Ssawron). Pour Bauman et Howard, l'azote, le soufre, le phosphore et le potassium excrétés s'abaissent, tandis que le calcium et le magnésium augmentent ; mais Howard et Ingvaldsen n'observent pas ces faits chez le singe scorbutique.

Selon Karr et Lewis, l'élimination des phénols ne subit aucune modification. Il en est de même de l'acide lactique urinaire (Shipp et Zilva). Mais l'excrétion de l'acide hippurique diminue (A. Palladin et D. Zuverkalov).

G. Mouriquand, A. Leulier et P. Michel trouvent qu'il n'y a ni décalcification, ni déphosphorisation dans les os des cobayes soumis à un régime scorbutigène ; tandis que Brower obtient des chiffres de calcium et de phosphore notablement inférieurs aux valeurs normales. Les expériences de H. Euler et K. Myrbäch montrent que le taux du phosphore sanguin diminue beaucoup.

Le potassium augmente dans le sang (A. Abraham).

La teneur en adrénaline des capsules surrénales ne varie pas au cours de cette avitaminose (G. Mouriquand et A. Leulier).

Il n'y a pas d'acidose (Funk ; Lepper et Zilva ; Mc Clendon Cole, Engstrand et Middlekauff ; Mouriquand et Michel) ; tandis que pour G. Mouriquand, A. Leulier et P. Sédallian, la réserve alcaline s'abaisse irrégulièrement et atteint, le quarantième jour de régime, le tiers de sa valeur normale.

Les teneurs en eau et en azote total du cerveau augmentent tandis que le phosphore diminue et que la créatine ne varie pas (A. Palladin et E. Ssawron).

Selon les travaux de Chahovitch, le métabolisme basal augmente, mais le pouvoir d'accommodation de la thermogénèse diminue.

CHAPITRE II

Variations pondérales de quelques organes au cours du scorbut expérimental. — Leurs teneurs en eau.

En dehors des nombreux symptômes hémorragiques qui sont notés chez les animaux scorbutiques, les organes présentent des variations de poids dont certaines ont déjà été signalées par divers auteurs.

Nous avons aussi observé, au cours de nos recherches sur le scorbut, des hypertrophies plus ou moins notables qui sont beaucoup plus nettes lorsqu'on établit les rapports qui existent entre le poids de ces organes et le poids du corps de l'animal. Ces rapports ont été calculés non seulement chez le cobaye scorbutique à différentes périodes de la maladie, mais aussi chez le cobaye qui est soumis soit au régime artificiel complet, soit au régime naturel.

Des cobayes de poids moyens (500 gr. environ) ont été répartis en trois lots :

A. — Dans le premier lot, les animaux ont reçu le régime scorbutigène de Mme L. Randoïn et Lomba dont la composition est donnée dans le chapitre I.

B. — Dans le deuxième lot, les cobayes ont reçu le régime précédent complété par 2 à 3 cc. de jus de citron, l'ensemble constituant ce que nous appellerons désormais, le régime artificiel complet.

C. — Dans le troisième lot, les cobayes ont reçu le régime naturel qui est un mélange à parties égales de pommes de terre, de son, de carottes et de choux.

Dans ces recherches, ainsi que dans les études sur le métabolisme qui sont exposées dans les chapitres suivants, nous n'avons utilisé que des cobayes mâles afin d'éviter les causes d'erreur qui pourraient provenir des femelles en état de gestation. Nous savons, en effet, que le métabolisme subit des modifications chez la femme enceinte dont le cholestérol sanguin, pour ne citer qu'un exemple, augmente sensiblement (A. Chauffard, Guy Laroche et A. Grigaut).

Les animaux ont été tués par section des carotides et les chiffres obtenus dans les deux premiers groupes ont été comparés à ceux qui furent trouvés chez les cobayes normaux.

La rate. — La rate, qui intervient dans le métabolisme des protides (H. Delaunay et H. Sereges; M. Lœper, J. Decourt et A. Lesure), dans le métabolisme des glucides (H. Bierry, F. Rathery et Mlle L. Levina), et en particulier dans le métabolisme du cholestérol (Abelous et Soula) possède, d'après les travaux de L. Lapique, de A. Tedeschi et de P. Chevallier une fonction martiale ainsi qu'une fonction pigmentaire biligénique qui a été démontrée par F. G. Mann et P. Florentin. Ces deux fonctions sont étroitement liées à l'hématolyse intra splénique. En outre, les recherches de J. Barcroft, puis celles de L. Binet, H. Cardot, Williamson et Mlle B. Four-

nier ont mis en évidence le rôle de la rate en tant que régulateur de la teneur du sang en hématies.

Cet organe, enfin, semble présenter un intérêt particulier dans la question qui nous occupe, le scorbut expérimental, puisque l'autopsie des cobayes atteints de cette maladie nous a révélé, d'une manière constante, une augmentation notable du volume de la rate.

Bessesen a constaté que le poids de la rate diminue d'abord puis augmente dès l'apparition des premiers symptômes scorbutiques. Il attribue cette dernière modification à l'hyperhémie très prononcée que présente cet organe à l'autopsie.

Chez les cobayes normaux utilisés dans nos expériences, le poids de la rate varie avec le poids du corps : des animaux de 240, 435, 593 et 790 grammes ont des rates pesant respectivement 0 gr. 221, 0 gr. 4802, 0 gr. 5203, et 0 gr. 7755, les rapports établis dans ces conditions : $\frac{\text{poids de l'organe} \times 1.000}{\text{poids de l'animal}}$ étant 0,92, 1,10, 0,87, et 0,98.

Les variations sont encore plus grandes chez l'animal soumis au régime artificiel complet. Des cobayes de 425, 590 et 662 grammes ont des rates dont les poids sont 0 gr. 5654, 1 gr. 038, 0 gr. 532, les rapports étant égaux à 1,33, 1,76, et 0,80.

Au cours du scorbut expérimental, la rate n'augmente que vers le vingtième jour, passe par un maximum le vingt-septième jour où une rate de 2 gr. 918 est trouvée chez un cobaye de 463 grammes. Puis le poids de cet organe baisse légèrement et se maintient à

TABLEAU I

RAPPORT ENTRE LE POIDS DE LA RATE ET LE POIDS DU CORPS
DU COBAYE. SA TENEUR EN EAU.

Jours	Poids moyens des cobayes	Poids moyens des rates	Rapport $\frac{\text{Poids rate} \times 1000}{\text{Poids du corps}}$	Eau pour 100 gr. de tissu frais
-------	-----------------------------	---------------------------	--	------------------------------------

Régime naturel.

	593 gr.	0 gr. 5203	0,87	77 gr. 90
	564 gr.	0 gr. 5663	1,00	78 gr. 63
	685 gr.	0 gr. 6958	1,01	78 gr. 34
	480 gr.	0 gr. 5226	1,08	77 gr. 20
	240 gr.	0 gr. 2210	0,92	78 gr. 96
	687 gr.	0 gr. 6079	0,88	
	790 gr.	0 gr. 7755	0,98	
	530 gr.	0 gr. 5530	1,04	
	570 gr.	0 gr. 3910	0,68	

Régime artificiel complet.

9	425 gr.	0 gr. 5654	1,33	78 gr. 92
14	697 gr.	0 gr. 5575	0,79	
16	523 gr.	0 gr. 7457	1,42	79 gr. 11
21	565 gr.	0 gr. 7705	1,36	
22	445 gr.	0 gr. 8140	1,82	
26	590 gr.	1 gr. 0380	1,76	78 gr. 95
30	548 gr.	0 gr. 6530	1,19	78 gr. 53
32	645 gr.	0 gr. 6607	1,02	
33	580 gr.	0 gr. 6879	1,18	78 gr. 62
35	451 gr.	0 gr. 7105	1,57	78 gr. 11
35	662 gr.	0 gr. 5320	0,80	78 gr. 29

Régime scorbutigène.

9	577 gr.	0 gr. 5038	0,87	
13	600 gr.	0 gr. 8865	1,47	77 gr. 27
14	602 gr.	0 gr. 8103	1,34	
16	554 gr.	0 gr. 6816	1,23	78 gr. 74
21	451 gr.	1 gr. 0951	2,42	79 gr. 10
21	426 gr.	0 gr. 7790	1,82	79 gr. 07
22	490 gr.	1 gr. 3391	2,73	
26	376 gr.	0 gr. 9449	2,51	79 gr. 62
27	464 gr.	1 gr. 0035	2,16	79 gr. 47
27	463 gr.	2 gr. 9179	6,30	
28	350 gr.	1 gr. 9151	5,47	
29	413 gr.	0 gr. 8413	2,03	78 gr. 51
30	347 gr.	1 gr. 5630	4,50	79 gr. 97
30	430 gr.	1 gr. 4633	3,40	79 gr. 11
32	540 gr.	1 gr. 6538	3,06	

1 gr. 50 environ. Les rapports calculés d'après ces données sont égaux à 0,87 le neuvième jour de régime scorbutigène, à 2,42 le vingt-et-unième jour, à 6,30 le vingt-septième jour et à 3,40 le trentième jour.

Les rapports calculés chez les scorbutiques sont donc, à un certain moment, plus de 6 fois supérieurs à ceux qui ont été déterminés chez les normaux.

Les résultats obtenus chez les animaux soumis aux trois régimes différents sont groupés dans le tableau I.

En tenant compte de la perte de poids que subit l'animal au cours de la maladie et qui contribue à élever le rapport, il est bien évident que la rate augmente dans des proportions notables.

Nous avons alors cherché si les teneurs en eau de cet organe ne subissaient pas chez les scorbutiques une augmentation d'où résulterait cette hypertrophie. Dans ce but, nous avons déterminé, suivant la technique de A. Mayer et G. Schaeffer, les poids secs des rates prélevées dans les trois lots de cobayes.

Technique de A. Mayer et G. Schaeffer pour la détermination du poids sec (Journ. de Phys. et de Path. génér., 1913, t. XV, n° 3).

Dans un petit pèse-filtre bien sec et qui a été taré au préalable, on introduit une certaine quantité de l'organe coupé en petits morceaux. Le pèse-filtre est de nouveau pesé, on obtient ainsi un poids P. On le porte alors pendant quatre à cinq heures dans une étuve à 50°, puis dans une étuve à 100-110° jusqu'à obtention d'un poids constant P'.

Le poids frais de l'organe prélevé est obtenu en faisant la différence entre le poids P et la tare du pèse-filtre :

$$P - \text{tare} = p.$$

La différence entre le poids P' et la tare du pèse-filtre donne le poids sec de l'organe séché à 100-110° :

$$P' - \text{tare} = p'.$$

Le poids sec de l'organe pour 100 grammes de tissu frais est calculé par la règle de trois suivante :

$$\frac{p' \times 100}{p} = P''$$

Il est dès lors très simple de connaître le pourcentage en eau de 100 grammes de tissu frais en déduisant le poids P'' de 100 grammes,

$$\text{ou } 100 - P'' = \text{pourcentage en eau.}$$

Les chiffres recueillis sont insérés dans le tableau I.

La teneur en eau a une tendance à s'élever dans la rate au cours du scorbut expérimental. Alors que les rates des cobayes soumis soit au régime naturel, soit au régime artificiel complet renferment de 76 à 78 gr. 90 d'eau pour 100 grammes de tissu frais, ce pourcentage s'élève jusqu'à 80 environ chez les animaux recevant le régime scorbutigène depuis trente jours. Cette petite augmentation de l'eau de la rate n'explique donc pas l'hypertrophie que subit cet organe.

Les capsules surrénales. — Les capsules surrénales qui, d'après A. Chauffard, G. Laroche et A. Grigaut, sont avec les corps jaunes de l'ovaire et le foie, les foyers de cholestérigénèse qui existent dans l'organisme renferment, en outre, de l'adrénaline ; cette substance a

une influence considérable sur la tension artérielle.

Etudiées au point de vue qui nous intéresse, ces glandes subissent, au cours du scorbut expérimental, une hypertrophie assez notable.

Le rôle important que jouent les surrénales dans l'organisme et les modifications qu'elles présentent chez les cobayes scorbutiques, augmentation de volume et piqueté hémorragique, nous ont incitée à déterminer les poids et les pourcentages en eau de ces organes prélevés chez l'animal normal et chez le scorbutique.

Pour Bessesen ; La Mer et Campbell ; Mc Carrisson, les capsules surrénales s'hypertrophient au cours du scorbut expérimental ; pour Mouriquand et Leulier, le poids de ces organes ne varie pas.

L'hypertrophie des surrénales que nous avons presque toujours observée en autopsiant des animaux scorbutiques est beaucoup moins prononcée que celle de la rate. Les poids de ces organes prélevés pendant l'évolution de la maladie ne sont réellement supérieurs à ceux qui sont déterminés chez les cobayes normaux que si on les compare aux poids des animaux.

En effet, nous remarquons, le vingt-sixième et le trentième jour de régime scorbutigène, des cobayes de 429 et 329 grammes dont les capsules surrénales pèsent 0 gr. 7755 et 0 gr. 8247, les rapports :

$$\frac{\text{poids des capsules surrénales} \times 1000}{\text{poids du corps du cobaye}}$$

étant alors 1,80 et 2,50. Ces poids de surrénales sont voisins de 0 gr. 7466, poids capsulaire trouvé chez un cobaye

TABLEAU II

RAPPORT ENTRE LE POIDS DES CAPSULES SURRÉNALES ET LE POIDS
DU CORPS DU COBAYE. — TENEUR EN EAU DES SURRÉNALES.

Jours	Poids moyen des cobayes	Poids moyen des surrénales	Rapport Pds surr. $\times$ 1000 poids du corps	Eau pour 100 gr. de tissu frais
<i>Régime naturel.</i>				
	705 gr.	0 gr. 4936	0,70	68 gr. 49
	563 gr.	0 gr. 4222	0,75	70 gr. 85
	521 gr.	0 gr. 4557	0,89	71 gr. 57
	837 gr.	0 gr. 7466	0,89	66 gr. 76
	620 gr.	0 gr. 4426	0,71	70 gr. 60
	822 gr.	0 gr. 6940	0,84	71 gr. 79
	451 gr.	0 gr. 3375	0,74	69 gr. 77
<i>Régime artificiel complet.</i>				
6	368 gr.	0 gr. 2996	0,81	69 gr. 02
8	536 gr.	0 gr. 5572	1,03	70 gr. 92
13	531 gr.	0 gr. 5291	0,99	66 gr. 29
15	439 gr.	0 gr. 3028	0,68	69 gr. 65
16	515 gr.	0 gr. 4718	0,91	66 gr. 67
19	597 gr.	0 gr. 5109	0,85	67 gr. 65
23	631 gr.	0 gr. 7230	1,14	68 gr. 50
24	709 gr.	0 gr. 6982	0,98	66 gr. 55
26	587 gr.	0 gr. 4465	0,76	68 gr. 23
29	641 gr.	0 gr. 4378	0,68	66 gr. 20
30	580 gr.	0 gr. 5721	0,98	69 gr. 32
32	556 gr.	0 gr. 6100	1,09	68 gr. 04
32	641 gr.	0 gr. 5140	0,80	"
<i>Régime scorbutigène.</i>				
5	443 gr.	0 gr. 4158	0,93	68 gr. 68
8	635 gr.	0 gr. 5052	0,79	70 gr. 17
13	493 gr.	0 gr. 4962	1,00	70 gr. 55
14	691 gr.	0 gr. 6842	0,99	69 gr. 78
16	471 gr.	0 gr. 4160	0,88	68 gr. 49
18	468 gr.	0 gr. 3663	0,78	64 gr. 09
21	511 gr.	0 gr. 5215	1,02	69 gr. 93
22	469 gr.	0 gr. 4690	1,00	66 gr. 30
23	467 gr.	0 gr. 6910	1,47	73 gr. 35
24	517 gr.	0 gr. 6722	1,30	67 gr. 91
25	431 gr.	0 gr. 6400	1,48	67 gr. 08
26	429 gr.	0 gr. 7755	1,80	71 gr. 22
27	457 gr.	0 gr. 5687	1,24	66 gr. 90
27	464 gr.	0 gr. 6630	1,42	71 gr. 77
28	444 gr.	0 gr. 4906	1,10	73 gr. 11
28	341 gr.	0 gr. 4304	1,26	67 gr. 16
29	439 gr.	0 gr. 5686	1,29	68 gr. 57
30	329 gr.	0 gr. 8247	2,50	69 gr. 56
30	347 gr.	0 gr. 7525	2,16	73 gr. 90
31	349 gr.	0 gr. 5092	1,45	66 gr. 46
31	374 gr.	0 gr. 4595	1,22	72 gr. 81
<i>Inanition.</i>				
2	473 gr.	0 gr. 6006	1,26	74 gr. 05
4	499 gr.	0 gr. 6788	1,36	64 gr. 71
5	460 gr.	1 gr. 0410	2,26	67 gr. 36
6	385 gr.	0 gr. 5133	1,33	67 gr. 10

normal pesant 837 grammes. Le rapport 0,89 est, naturellement dans ces conditions, très inférieur aux précédents.

Les résultats obtenus dans les trois groupes d'animaux sont réunis dans le tableau II qui comporte, en outre, quelques chiffres des capsules surrénales prélevées chez des cobayes inanitiés.

Il y a une analogie frappante entre les rapports trouvés chez les inanitiés et chez les scorbutiques. Les effets de cette maladie ressemblent donc à ce point de vue, à ceux que produit l'inanition et, cependant, les cobayes qui en sont atteints mangent des quantités assez importantes de nourriture jusqu'à la mort. Il est probable que la digestion ou l'assimilation ne sont plus normales, d'ailleurs les troubles digestifs qui apparaissent au cours du scorbut fortifient cette hypothèse.

Les teneurs en eau, qui ont été déterminées dans les capsules surrénales des cobayes répartis dans les 4 groupes soumis aux trois régimes cités plus haut ou à l'inanition, varient entre des limites assez grandes et il semble que la vitamine C n'ait aucune influence sur le pouvoir d'imbibition de ces organes.

Le foie. — Les fonctions du foie si diverses et si importantes, ainsi que les altérations que subit cet organe au cours de l'avitaminose C, congestion et hémorragies interstitielles, justifient les recherches que nous avons faites sur cette glande à différents points de vue.

D'après Bessesen, le foie augmente dans les premières périodes du scorbut puis reprend son poids normal relatif, à la fin de la maladie. Pour Lomba, Mme L. Randoïn et Lomba, le foie s'atrophie légèrement.

Les chiffres obtenus dans nos expériences montrent que cet organe varie peu au cours de l'avitaminose C. En effet, les rapports calculés entre le poids du foie et le poids du corps de l'animal s'élèvent un peu chez les cobayes scorbutiques, ceci étant dû d'ailleurs à une diminution du poids de l'animal et non à une augmentation du foie.

C'est ainsi qu'en examinant le tableau suivant, nous relevons les 28^e, 29^e et 30^e jours de régime scorbutigène des poids de foie qui atteignent 19 gr. 93, 19 gr. 70 et 14 gr. 23 et qui ont été prélevés chez des cobayes pesant respectivement 465, 413 et 315 grammes ; alors que des poids analogues de foies 19 gr. 25, 19 gr. 35 et 14 gr. 90 sont trouvés chez des animaux normaux dont les poids du corps sont de 510 gr., 570 gr. et 550 gr.

Les teneurs en eau des foies prélevés chez les animaux soumis soit au régime scorbutigène, soit au régime artificiel complet sont analogues à celles qui furent trouvées chez les cobayes normaux.

Les reins. — Pour Mc Carrisson, les reins s'atrophient au cours du scorbut expérimental ; ils s'hypertrophient pour La Mer et Campbell et pour Bessesen. Ils présentent peu de variations chez les cobayes que nous avons étudiés (tableau IV). L'augmentation des rapports ne peut être attribuée, comme pour le foie, qu'à la perte de poids subie par les animaux à la fin de la maladie.

Les teneurs du tissu rénal en eau sont particulièrement constantes chez les cobayes étudiés.

TABLEAU III

LE POIDS DU FOIE PAR RAPPORT AU POIDS DU CORPS DU COBAYE.
LA TENEUR DU FOIE EN EAU.

Jours	Poids moyen des cobayes	Poids moyen du foie	Rapport	Eau pour 100 gr. de tissu frais
			Poids foie $\times 1000$ Poids du corps	

Régime naturel.

510 gr.	19 gr. 253	37,75	73 gr. 78
593 gr.	20 gr. 021	33,76	74 gr. 62
480 gr.	12 gr. 133	25,27	73 gr. 21
564 gr.	14 gr. 500	25,70	74 gr. 15
530 gr.	14 gr. 907	28,12	74 gr. 37
570 gr.	19 gr. 356	33,95	73 gr. 69
790 gr.	25 gr. 599	32,40	76 gr. 17

Régime artificiel et complet.

14	697 gr.	21 gr. 090	30,25	74 gr. 32
16	523 gr.	22 gr. 674	43,35	73 gr. 48
21	565 gr.	24 gr. 753	43,81	74 gr. 60
26	590 gr.	28 gr. 288	47,94	74 gr. 08
28	585 gr.	28 gr. 054	47,95	73 gr. 36
30	548 gr.	24 gr. 359	44,45	73 gr. 33
33	580 gr.	26 gr. 152	45,08	73 gr. 96
35	451 gr.	20 gr. 604	45,68	73 gr. 22

Régime scorbutigène.

12	571 gr.	16 gr. 488	28,87	71 gr. 79
13	600 gr.	24 gr. 895	41,49	72 gr. 57
16	545 gr.	17 gr. 830	32,71	72 gr. 91
16	554 gr.	26 gr. 472	47,78	74 gr. 54
21	426 gr.	18 gr. 659	43,80	73 gr. 14
21	451 gr.	25 gr. 863	57,34	74 gr. 81
26	376 gr.	16 gr. 447	43,74	74 gr. 57
27	464 gr.	20 gr. 712	44,63	72 gr. 89
27	463 gr.	22 gr. 220	47,99	»
28	465 gr.	19 gr. 937	42,87	72 gr. 85
29	413 gr.	19 gr. 709	47,72	74 gr. 34
30	460 gr.	18 gr. 414	40,03	73 gr. 70
30	315 gr.	14 gr. 231	45,17	73 gr. 48
30	329 gr.	14 gr. 064	43,25	75 gr. 13
30	347 gr.	18 gr. 360	52,91	73 gr. 99

TABLEAU IV

RAPPORT ENTRE LE POIDS DES REINS ET LE POIDS DU CORPS
DU COBAYE. — TENEUR EN EAU.

Jours	Poids moyen des cobayes	Poids moyen des reins	Rapport	Eau pour 100 gr. de tissu frais
			$\frac{\text{Pds reins} \times 1000}{\text{Poids du corps}}$	

Régime naturel.

240 gr.	2 gr. 1520	8,96	»
530 gr.	5 gr. 0680	9,56	80 gr. 18
400 gr.	3 gr. 4542	8,63	80 gr. 74
480 gr.	4 gr. 1184	8,58	81 gr. 31
593 gr.	4 gr. 4908	7,57	79 gr. 64
560 gr.	4 gr. 6045	8,22	80 gr. 34
600 gr.	5 gr. 1244	8,54	77 gr. 23

Régime artificiel et complet.

16	523 gr.	4 gr. 880	9,33	79 gr. 63
21	565 gr.	4 gr. 727	8,36	79 gr. 76
26	590 gr.	5 gr. 765	9,77	79 gr. 80
28	585 gr.	4 gr. 963	8,48	»
30	548 gr.	4 gr. 784	8,73	79 gr. 90
35	451 gr.	4 gr. 668	8,48	»
35	662 gr.	5 gr. 647	8,53	»

Régime scorbutigène.

13	600 gr.	4 gr. 826	8,04	»
16	545 gr.	5 gr. 272	9,67	80 gr. 26
21	426 gr.	4 gr. 296	10,08	»
21	451 gr.	4 gr. 791	10,62	80 gr. 47
26	325 gr.	3 gr. 654	11,24	79 gr. 39
27	464 gr.	4 gr. 150	8,94	»
28	465 gr.	4 gr. 658	10,01	»
30	315 gr.	3 gr. 575	11,35	79 gr. 82
30	329 gr.	4 gr. 091	12,43	»
30	347 gr.	4 gr. 580	13,20	»

Les poumons. — Les poumons présentent chez les cobayes scorbutiques, un état congestif considérable.

D'après Bessesen, ces organes augmentent de poids ; les chiffres que nous avons groupés dans le tableau V n'indiquent pas de variations pondérales très nettes. Il y a, en outre, une stabilité remarquable des teneurs en eau.

TABLEAU V

RAPPORT ENTRE LE POIDS DES POUMONS ET LE POIDS DU CORPS
DU COBAYE. — TENEUR EN EAU.

Jours	Poids moyen des cobayes	Poids moyen des poumons	Rapport	Eau pour 100 gr. de tissu frais
			Pds poum. X 1000 Poids du corps	

Régime naturel.

240 gr.	1 gr. 865	7,76	81 gr. 26
375 gr.	2 gr. 751	7,33	78 gr. 85
530 gr.	3 gr. 352	6,32	81 gr. 33
570 gr.	3 gr. 838	6,73	

Régime artificiel complet.

14	697 gr.	4 gr. 628	6,63	80 gr. 03
28	585 gr.	3 gr. 859	6,59	»
35	451 gr.	3 gr. 841	8,51	80 gr. 03
35	662 gr.	4 gr. 768	7,20	79 gr. 50

Régime scorbutigène.

12	571 gr.	3 gr. 806	6,66	80 gr. 56
13	600 gr.	4 gr. 600	7,66	78 gr. 26
21	426 gr.	3 gr. 958	9,29	79 gr. 64
27	464 gr.	3 gr. 976	8,56	79 gr. 72
28	465 gr.	3 gr. 871	8,32	81 gr. 98
30	329 gr.	3 gr. 410	10,36	81 gr. 31
30	347 gr.	3 gr. 222	9,28	78 gr. 41

Les glandes thyroïdes et parathyroïdes. — Ces glandes ont une part très active dans les échanges nutritifs. L'influence exercée dans l'organisme par les glandes thyroïdes est due, en partie, à la présence d'une substance iodée, l'iodothyroglobuline. D'après certains physiologistes, les glandules parathyroïdes agissent, non seulement sur le système musculaire, mais aussi sur la calcification des os.

Les glandes thyroïdes qui, chez les cobayes scorbutiques, doublent ou triplent leur poids selon Mc Carrison, mais pour lesquelles Bessesen hésite à conclure étant donné, d'une part, la difficulté de la dissection et, d'autre part, les grandes variations pondérales qu'elles présentent chez les animaux normaux, nous ont donné aussi des résultats très disparates qu'il est difficile d'interpréter.

Le tableau VI donne les poids moyens totaux des glandes thyroïdes et parathyroïdes. Mais les chiffres trouvés varient tellement entre eux que nous n'avons pas établi les rapports qui n'auraient plus, dans ces conditions, aucune signification.

Les testicules. — D'après Bessesen, les organes génitaux des deux sexes ne subissent pas, au cours de l'avitaminose C, les mêmes modifications. Tandis que les ovaires s'atrophient, les testicules ne varient pas.

Nos résultats (tableau VII), concordent tout à fait avec ceux qui ont été trouvés par cet auteur, en ce qui concerne les poids des testicules.

Notons cependant que des recherches histologistes

TABLEAU VI

LE POIDS DES GLANDES THYROÏDES ET PARATHYROÏDES.
LEUR TENEUR EN EAU.

Jours	Poids moyen des cobayes	Poids moyen des glandes	Eau pour 100 gr. de tissu frais
-------	----------------------------	----------------------------	------------------------------------

Régime naturel.

240 gr.	0 gr. 0970	84 gr. 02
375 gr.	0 gr. 0870	87 gr. 93
570 gr.	0 gr. 2055	"

Régime artificiel complet.

14	697 gr.	0 gr. 089	81 gr. 46
28	585 gr.	0 gr. 097	"
35	451 gr.	0 gr. 081	"
35	662 gr.	0 gr. 325	81 gr. 53

Régime scorbutigène.

12	571 gr.	0 gr. 052	83 gr. 73
21	426 gr.	0 gr. 064	"
27	464 gr.	0 gr. 196	80 gr. 86
28	465 gr.	0 gr. 201	87 gr. 84
30	329 gr.	0 gr. 175	84 gr. 89
30	347 gr.	0 gr. 118	88 gr. 13

ont montré que l'épithélium séminal est dégénéré chez les cobayes scorbutiques (Bl. Lindsay et G. Medes; G. Medes).

Il ressort de cette étude que les organes altérés dans cette affection présentent une hypertrophie plus ou moins nette: la rate et les capsules surrénales, et un état hémorragique très prononcé, la rate, les capsules surrénales, le foie, les reins, les poumons et enfin le tissu musculaire.

TABLEAU VII

LE POIDS DES TESTICULES PAR RAPPORT AU POIDS DU CORPS
DU COBAYE. — LEUR TENEUR EN EAU.

Jours	Poids moyen des cobayes	Poids moyen des testicules	Rapport Pds test. $\times 1000$	Eau pour 100 gr. de tissu frais
			Poids du corps	

Régime naturel.

240 gr.	0 gr. 8805	3,66	86 gr. 14
375 gr.	2 gr. 7305	7,28	83 gr. 52
530 gr.	4 gr. 5350	8,55	84 gr. 36
570 gr.	3 gr. 1470	5,52	82 gr. 57
790 gr.	4 gr. 8830	6,18	83 gr. 76

Régime artificiel complet.

14	697 gr.	4 gr. 054	5,81	83 gr. 95
28	585 gr.	3 gr. 363	5,74	83 gr. 19
35	451 gr.	3 gr. 276	7,26	83 gr. 37
35	662 gr.	3 gr. 249	4,90	"

Régime scorbutigène.

12	571 gr.	3 gr. 633	6,36	85 gr. 48
13	600 gr.	4 gr. 407	7,34	80 gr. 74
21	426 gr.	3 gr. 009	7,06	"
27	464 gr.	3 gr. 025	6,50	83 gr. 60
28	465 gr.	3 gr. 312	7,12	88 gr. 77
30	329 gr.	1 gr. 855	5,63	85 gr. 00
30	347 gr.	3 gr. 885	11,19	"

Désirant savoir si les rôles que ces viscères et ce tissu jouent dans l'organisme subissent au cours du scorbut expérimental quelques modifications, nous avons étudié les différents métabolismes dans lesquels ils interviennent : le métabolisme des protides, le métabolisme des glucides, le métabolisme des lipides, le métabolisme du fer ; le sang a été aussi l'objet de

recherches spéciales, non seulement afin d'obtenir des données complémentaires sur les questions précitées, mais aussi pour avoir quelques indications sur sa coagulation, sa composition chimique, sa résistance globulaire.

Conclusions. — 1^o La rate et les capsules surrénales sont hypertrophiées chez les cobayes atteints de scorbut.

2^o Les poids du foie, des reins, des poumons et des testicules présentent peu de variations.

3^o Les poids des glandes thyroïdes et parathyroïdes sont tellement différents d'un cobaye à l'autre, et cela dans les trois groupes, qu'on ne peut se faire une opinion très nette sur la manière dont réagissent ces organes chez les animaux scorbutiques.

CHAPITRE III

Le métabolisme des protides au cours du scorbut expérimental. —
Les teneurs du sérum en albumines totales (sérine et globuline).
— Albuminurie et hémoglobinurie. — Recherches des teneurs
en urée du sang et de l'urine.

Nous nous sommes demandé si la teneur particulièrement constante du sérum sanguin en albumines totales (sérum-albumine et sérum-globuline) que des saignées répétées diminuent momentanément est modifiée chez des cobayes scorbutiques présentant des hémorragies viscérales, intra-musculaires, sous-périostées et sous-cutanées.

A partir du seizième jour de régime scorbutigène, puis, ensuite à des intervalles très rapprochés, nous avons effectué des dosages d'albumines totales (sérine et globuline) non seulement dans le sérum des malades, mais aussi à titre comparatif, dans celui des animaux soumis soit au régime artificiel complet, soit au régime naturel (1).

48 cobayes mâles ont été répartis en trois lots suivant les régimes qui leur étaient destinés :

15 cobayes ont reçu le régime naturel.

1. A. Michaux (*C. R. Acad. Sc.*, 188, 582, 1929).

15 cobayes ont reçu le régime artificiel complet de Mme L. Randoïn et Lomba.

18 cobayes ont reçu le régime précédent uniquement dépourvu de vitamine antiscorbutique.

Pour chaque détermination, deux ou trois animaux ont été saignés par section des carotides afin d'obtenir un volume de sang suffisant. La méthode de dosage adoptée est celle qui est indiquée par Douris (1).

DOSAGE DES ALBUMINES TOTALES
(SÉRINE ET GLOBULINE) DU SÉRUM.

« On opère sur du sérum dilué à 10 %; 20 centimètres cubes de sérum sont nécessaires.

« Néanmoins la nucléo-albuminoïde du sérum n'est pas comptée dans les albumines totales. On l'élimine de la façon suivante : on étend 10 cc. à 100 cc, on les additionne d'acide acétique au dixième en quantité strictement nécessaire pour avoir une réaction faiblement acide, et on abandonne au repos pendant 24 heures. La nucléo-albuminoïde se sépare ; on filtre, on mesure une partie aliquote de la liqueur, on l'additionne de 5 grammes de chlorure de sodium et on porte à l'ébullition dans une capsule pour coaguler les albumines totales (sérine et globuline).

« Dans une étuve réglée à 100-105°, on place un filtre Berzélius plié en quatre, ainsi qu'un flacon à tare tout ouvert. Au bout d'une heure, introduisez

1. Douris (R.), *Guide pratique pour l'analyse du sang*.

« rapidement le filtre dans le flacon, refermez celui-ci
« et placez-le dans un dessiccateur pour le laisser
« refroidir.

« Portez-le ensuite sur la balance et faites la tare
« totale du flacon et du filtre. Sur ce filtre, versez le
« liquide et le coagulum formé précédemment. Les flo-
« cons d'albumine coagulés adhérents à la capsule sont
« détachés au moyen d'une baguette de verre munie
« d'un caoutchouc. On rince la capsule avec de l'eau
« bouillante que l'on verse sur le filtre où on a mis le
« coagulum.

On lave jusqu'à ce que le liquide filtré ne donne plus
« de trouble avec l'azotate d'argent (présence de chlo-
« rures). A ce moment, on lave le filtre à l'alcool, puis
« à l'éther et on le met au bout de quelques instants à
« l'étuve à 100-105° en même temps que le flacon taré.

« Après dessiccation complète, on introduit le filtre
« dans le flacon taré, on laisse refroidir dans un des-
« siccateur et on pèse. La différence de poids donne la
« quantité d'albumines sèches contenue dans la prise
« d'essai.

Les résultats recueillis sont groupés dans le tableau
suivant :

Les taux des albumines totales déterminés dans le
sérum des normaux oscillent entre 48 gr. 50 et 67 gr. 00,
la moyenne étant de 58 gr. 85.

Les teneurs un peu plus faibles qui ont été obtenues
dans le sérum des cobayes soumis au régime artificiel
complet sont voisines des valeurs minima trouvées
dans le groupe précédent.

TABLEAU VIII

ALBUMINES TOTALES (SÉRINE ET GLOBULINE) POUR 1.000 CG.
DE SÉRUM.

Jours	Teneurs en albumines	Moyennes
-------	----------------------------	----------

Régime naturel.

	67 gr. 00	} 58 gr. 85
	48 gr. 50	
	61 gr. 30	
	61 gr. 02	
	56 gr. 45	

Régime artificiel complet.

16	56 gr. 55	} 56 gr. 55
21	48 gr. 85	
25	56 gr. 00	} 52 gr. 42
30	47 gr. 35	
32	49 gr. 40	} 48 gr. 37

Régime scorbutigène.

16	38 gr. 22	} 38 gr. 22
20	42 gr. 25	
24	45 gr. 90	} 44 gr. 07
28	47 gr. 60	
29-30	49 gr. 70	} 48 gr. 72
30-31	48 gr. 86	

Chez les scorbutiques, les teneurs très diminuées le 16^e jour se relèvent progressivement et deviennent égales à celles qui ont été déterminées chez les animaux du deuxième lot.

Nous avons remarqué d'autre part que les urines des cobayes scorbutiques ont une teinte foncée et deviennent de plus en plus rares au fur et à mesure que la maladie évolue.

Alors que les quantités d'urine excrétées en 24 heures par les normaux oscillent entre 65 cc. et 128 cc. elles varient, dans le cas des cobayes soumis au régime artificiel complet, entre 48 et 83 cc. 5.

Dès le vingtième jour de régime scorbutigène, le volume des urines des vingt-quatre heures diminue. Cette baisse s'accroît si rapidement que, dans la période prémortelle, les urines éliminées atteignent à peine 6 à 9 cc.

TABLEAU IX
VOLUMES DES URINES DE 24 HEURES AU COURS DU SCORBUT
EXPÉRIMENTAL.

Régime scorbutigène		Régime artificiel complet		Régime naturel
Jours	Volume des urines	Jours	Volume des urines	Volume des urines
9	59 cc. 5	7	58 cc. 0	85 cc. 0
12	69 cc. 0	10	48 cc. 0	128 cc. 0
14	73 cc. 5	18	65 cc. 0	85 cc. 5
16	72 cc. 0	22	74 cc. 0	91 cc. 0
19	42 cc. 5	29	69 cc. 5	101 cc. 0
21	24 cc. 0	30	81 cc. 0	65 cc. 0
26	15 cc. 5	35	83 cc. 5	
28	6 cc. 5			
30	9 cc. 0			
31	6 cc. 0			

Les densités des urines de cobayes atteints de scorbut s'écartent peu de celles qui ont été déterminées dans les urines des normaux.

Les modifications qui viennent d'être signalées et, en outre le fait que l'albuminurie a été assez fréquemment observée dans les cas de scorbut humain nous ont fait rechercher systématiquement l'albumine dans les urines

TABLEAU X

DENSITÉS DES URINES AU COURS DU SCORBUT EXPÉRIMENTAL.

Régime scorbutigène		Régime artificiel complet		Régime naturel
Jours	Densités	Jours	Densités	Densités
14-15	1033,5	23-24	1028,4	1014,7
16	1022	30-32	1010,3	1030,9
21-22	1032,3			1037,8
23-24	1028,4			
25-26	1027,4			
28-29	1021,4			
28-29	1047,2			

de cobayes soumis depuis quelques jours à un régime privé de vitamine antiscorbutique.

Les résultats ayant été positifs vers le vingt-troisième jour, nous avons dosé quotidiennement les albumines totales (sérine et globuline) que renfermaient les urines examinées.

TABLEAU XI

POIDS DES ALBUMINES TOTALES (SÉRINE ET GLOBULINE) DÉTERMINÉS DANS LES URINES DE COBAYES SCORBUTIQUES.

Jours	Volume urinaire en 24 heures	Albumines totales pour 1000 cc. d'urine	Débit d'albumines pour 24 heures
23-24	16 cc. 3	0 gr. 240	0 gr. 004
25-26	6 cc. 9	0 gr. 808	0 gr. 005
26-29	6 cc. 7	0 gr. 487	0 gr. 003
27-28	10 cc. 4	0 gr. 105	0 gr. 001
28-29	11 cc. 2	0 gr. 812	0 gr. 009
28-30	7 cc. 3	0 gr. 320	0 gr. 002
29-31	6 cc. 8	0 gr. 540	0 gr. 003
30-32	9 cc. 7	1 gr. 461	0 gr. 014

Mais il ne faut accorder à ces chiffres qu'une valeur relative, car les urines en question contenaient aussi de l'hémoglobine. Cependant nous devons mentionner d'une part, que la présence de ce pigment sanguin a été décelée par la réaction de Meyer modifiée par H. Telmon et L. Sardou qui est sensible au cent millionième et que, d'autre part, la coloration rose plus ou moins intense n'a été généralement obtenue que lorsque la quantité d'urine destinée à essayer la réaction était prélevée sur un volume notable d'urine très homogène. Ceci prouve la grande dilution de l'hémoglobine dans l'urine (1).

La réaction de Meyer modifiée par H. Telmon et L. Sardou utilisée pour la recherche de l'hémoglobine dans l'urine. — « L'hémoglobine joue le rôle d'oxydant indirect en faisant oxyder par l'eau oxygénée une solution alcaline de phénolphtaléine réduite. Préparer le réactif suivant :

Phtaléine du phénol.....	2	grammes
Potasse caustique solide... 20	} 120	—
Eau distillée..... 100		
Poudre de zinc impalpable.....	10	—

« Mélanger le tout ; porter à l'ébullition dans un ballon en agitant sans cesse. Le liquide rouge au début se décolore peu à peu. Filtrer immédiatement, l'ébullition ne devant pas dépasser 5 minutes. On obtient ainsi un liquide légèrement sirupeux un peu

1. L'examen microscopique du culot de centrifugation de l'urine révèle la présence d'hématies dans cette humeur.

« jaunâtre qu'il est nécessaire de conserver à l'abri de
« l'air.

« *Mode opératoire.* — La modification de H. Telmon
« et L. Sardou consiste à opérer en présence d'alcool
« acétique afin d'augmenter la sensibilité de la réaction.

Alcool à 90°..... 98 parties

Acide acétique glacial..... 2 parties

« Verser dans un tube à essai 3 cc. d'urine homo-
« généisée préalablement par agitation ; y ajouter
« 3 cc. d'alcool acétique et agiter. Verser 1 cc. de
« réactif de Meyer puis, après une nouvelle agitation,
« 3 gouttes d'eau oxygénée à 12 volumes.

« Si l'urine contient du sang, il doit se produire une
« coloration rosée plus ou moins intense suivant la
« quantité de sang contenue dans l'urine. Le début de
« la réaction se manifeste de quelques secondes à
« 2 minutes après l'addition d'eau oxygénée. »

L'hémoglobine n'apparaît régulièrement dans l'urine
des cobayes atteints de scorbut que vers le vingtième
jour de régime ; dans deux cas seulement la réaction
fut positive dès le quatorzième jour.

Alors que l'albuminurie constatée pendant l'évolution
de la maladie est vraisemblablement un indice de
lésion rénale chez les cobayes scorbutiques, l'hémo-
globinurie est une conséquence de l'hémolyse plus ou
moins complète des globules sanguins ; d'ailleurs la
teinte rouge du sérum si souvent observée chez ces
animaux est une autre preuve de ce phénomène phy-
sicochimique.

L'hémoglobine mise ainsi en liberté traverse les reins avec les autres constituants solubles de l'urine.

Etant donné l'intérêt considérable que présente l'urée dans l'organisme en tant que déchet des protides, nous avons étudié, d'une part, la fonction uréogène du foie et d'autre part, le rôle excréteur des reins au cours du scorbut expérimental.

Nous aurions voulu établir la constante d'Ambard chez les cobayes privés ou non de vitamine antiscorbutique. De nombreuses tentatives ont été faites dans ce but qui ne pouvait être atteint qu'en sondant la vessie avant et après la saignée. Mais l'état nerveux que montrent les animaux pour la moindre manipulation a été, dans ce cas particulier, un obstacle insurmontable à la réussite de ces expériences.

Avec Mme L. Randoïn, nous avons recherché si les teneurs du sang en urée étaient modifiées chez les animaux recevant un régime alimentaire complet uniquement dépourvu de vitamine antiscorbutique (1).

Pour Lewis et Karr, l'urée sanguine augmente beaucoup chez des cobayes nourris avec de l'avoine, les chiffres trouvés étant environ 5 fois plus forts que ceux qui ont été déterminés chez les normaux (2).

Des cobayes pesant de 450 à 550 grammes, tous de sexe mâle, ont été répartis comme il suit :

A. — 60 cobayes ont reçu le régime naturel ;

B. — 60 cobayes ont reçu le régime artificiel complet ;

1. Mme L. Randoïn et Mlle A. Michaux *C. R. Acad. Sc.*, 180, 1063, 1925.

2. Lewis et Karr, *Journ. Biol. Chem.*, 18, 1916, 17.

C. — 60 cobayes ont reçu le même régime uniquement privé de facteur antiscorbutique.

Ces animaux, qui ont été pesés quatre fois par semaine, ont été saignés par ponction cardiaque. Le sang, recueilli sur trois ou quatre individus afin que les quantités prélevées sur chacun d'eux soient peu importantes, a été immédiatement mélangé à du citrate de sodium pulvérisé, puis centrifugé. C'est sur le plasma obtenu par décantation que nous avons effectué le dosage de l'urée généralement par la méthode de Fosse, dans quelques cas seulement par le procédé à l'hypobromite.

Méthode de Fosse pour le dosage de l'urée dans le plasma. — On précipite l'urée par le xanthidrol à l'état de xanthylurée; le poids moléculaire de cette substance est 7 fois plus fort que celui de l'urée.

A 10 cc. de plasma on ajoute 10 cc. de réactif de Tanret. On mélange le tout très intimement et on filtre. On prélève 15 cc. du filtrat que l'on additionne de 15 cc. d'acide acétique cristallisable.

Toutes les dix minutes, on ajoute à cette mixture 1 cc d'une solution de xanthidrol au dixième dans de l'alcool méthylique jusqu'à 3 cc. On laisse en contact pendant 3 heures et on verse ce mélange par petites portions, sur 2 filtres équilibrés, placés dans un entonnoir de Buchner et imprégnés d'acide acétique à 50 %, l'entonnoir étant réuni à une trompe à vide.

On fait couler d'abord le liquide clair puis la bouillie cristallisée au milieu du disque du filtre supérieur.

Le récipient est rincé et le précipité est lavé avec

une dizaine de centimètres cubes d'alcool méthylique au maximum. Les deux filtres portés à l'étuve à 100-105° pendant 1 heure, sont pesés.

Le poids de xanthylurée divisé par 7 donne le poids de l'urée contenu dans les 7 cc. 5 de plasma qui ont été prélevés au début. On calcule d'après ce poids la teneur en urée de 1.000 cc. de plasma.

Réactif de Tanret :

Iodure de potassium..... 3 gr. 22
 Bichlorure de mercure..... 4 gr. 25
 Acide acétique cristallisable... 20 cc.
 Eau distillée Q. S. pour..... 60 cc.

Les chiffres recueillis au cours de ces recherches sont groupés dans le tableau suivant :

TABLEAU XII
 TENEURS EN URÉE POUR 1000 CC. DE PLASMA
 AU COURS DE L'AVITAMINOSE C.

Régime scorbutigène		Régime artificiel complet		Régime naturel
Jours	Urée	Jours	Urée	Urée
4	0 gr. 32	7	0 gr. 33	0 gr. 34
6	0 gr. 33	10	0 gr. 32	0 gr. 20
11	0 gr. 38	12	0 gr. 48	0 gr. 45
14	0 gr. 35	14	0 gr. 35	0 gr. 43
15	0 gr. 34	19	0 gr. 49	0 gr. 35
17	0 gr. 49	27	0 gr. 47	0 gr. 57
20	0 gr. 64	30	0 gr. 27	0 gr. 37
21	0 gr. 93	34	0 gr. 42	0 gr. 40
22	0 gr. 71	38	0 gr. 45	0 gr. 33
23	0 gr. 78			0 gr. 21
27	0 gr. 65			0 gr. 43
27	0 gr. 80			0 gr. 32
28	0 gr. 63			0 gr. 37
30	0 gr. 61			0 gr. 30
30	0 gr. 99			0 gr. 20
31	0 gr. 64			

Les teneurs en urée trouvées dans le plasma des normaux sont sensiblement égales à celles qui ont été déterminées chez l'homme. Elle varient entre 0 gr. 20 et 0 gr. 57.

La même remarque s'applique aux taux d'urée qui ont été obtenus dans le plasma des animaux soumis au régime artificiel complet.

Chez les scorbutiques, les teneurs, normales jusqu'au dix-septième jour, s'élèvent brusquement à 0 gr. 93 le vingt et unième jour ; puis oscillant entre des valeurs légèrement inférieures, elles peuvent atteindre enfin le 30^e jour, 0 gr. 99.

Mais d'autre part, ayant déterminé le taux de l'urée dans le sang total d'un cobaye soumis au régime scorbutigène depuis 27 jours, nous avons trouvé une teneur égale à 1 gr. 04 par litre.

Or selon Widal, A. Weill et Laudat, un litre de sang total renferme un peu moins d'urée qu'un litre de sérum. Il est probable que la teneur en urée du plasma provenant du sang en question était supérieure à 1 gr. 04.

L'urée sanguine augmente donc nettement au cours du scorbut expérimental. Il faut remarquer que cette hausse est notée dans la période d'amaigrissement des animaux où l'organisme, après l'épuisement de ses réserves adipeuses, attaque ses propres albumines, puisqu'il y a fonte musculaire. Il ne serait donc pas impossible que la destruction de ces protides soit responsable en partie de l'urémie constatée à ce moment, le foie transformant en urée l'ammoniaque et les acides aminés mis ainsi en liberté.

Cependant l'étude de l'urée urinaire s'imposait ici puisque normalement les reins interviennent comme régulateurs du taux de l'urée dans le sang.

Nous avons donc déterminé les teneurs en urée des urines des animaux qui avaient reçu les trois régimes alimentaires indiqués précédemment.

Ces cobayes ont été mis dans des cages à urine pendant 24 heures. L'urine recueillie et mesurée exactement a été traitée en vue du dosage de l'urée soit par la méthode de Fosse soit beaucoup plus rarement par le procédé à l'hypobromite.

Méthode de Fosse pour le dosage de l'urée urinaire. — L'urine filtrée est diluée au dixième. On en prélève 10 cc. que l'on met dans un petit bécher avec 35 cc. d'acide acétique cristallisable. On y ajoute toutes les dix minutes 1 cc. d'une solution de xanthidrol au dixième dans de l'alcool méthylique jusqu'à concurrence de 5 cc.

On laisse reposer le précipité pendant une heure et on filtre à la trompe sur un entonnoir de Buchner sur lequel ont été placés deux filtres équilibrés. On lave les cristaux de xanthylurée avec quelques centimètres cubes d'alcool éthylique. Après séchage de quelques minutes à l'étuve à 100-105°, on pèse. Ce poids de xanthylurée divisé par 7 donne le poids d'urée contenu dans 1 cc. d'urine.

Les quantités d'urée excrétées en 24 heures par les normaux varient entre 0 gr. 603 et 1 gr. 008, les volumes et les concentrations des urines étant sujets à des fluctuations notables.

TABLEAU XIII

L'URÉE URINAIRE AU COURS DE L'AVITAMINOSE C.

Jours	Volumes urinaires en 24 heures	Concentrations de l'urée	Poids d'urée excrété en 24 heures
-------	-----------------------------------	-----------------------------	--------------------------------------

Régime naturel.

128 cc.	4 gr. 84	0 gr. 619
101 cc.	6 gr. 50	0 gr. 656
85 cc.	8 gr. 78	0 gr. 746
54 cc. 5	11 gr. 71	0 gr. 603
91 cc.	11 gr. 08	1 gr. 008

Régime artificiel complet.

11	48 cc.	10 gr. 26	0 gr. 492
18	65 cc.	16 gr. 87	1 gr. 096
22	74 cc.	12 gr. 93	0 gr. 956
30	81 cc.	9 gr. 64	0 gr. 780

Régime scorbutigène.

12	69 cc.	13 gr. 68	0 gr. 943
18	59 cc.	13 gr. 30	0 gr. 784
22	20 cc. 8	39 gr. 40	0 gr. 822
25	25 cc. 8	39 gr. 78	0 gr. 861
27	23 cc.	14 gr. 59	0 gr. 335
30	9 cc.	43 gr. 42	0 gr. 390

Les chiffres trouvés chez les animaux recevant le régime artificiel complet sont analogues à ceux du lot précédent.

Chez les cobayes soumis au régime scorbutigène, l'excrétion de l'urée est normale jusqu'au vingtième jour ; puis les concentrations augmentant considérablement compensent la diminution progressive des volumes qui a été observée à partir de ce moment.

Cependant les quantités d'urée éliminées en 24 heures subissent une baisse notable dans la période prémortelle, où elles atteignent à peine une moyenne de 0gr. 350.

Ces résultats montrent que l'urémie constatée précédemment provient, en grande partie, du mauvais fonctionnement des reins qui vient d'être mis en évidence à propos de l'excrétion de l'urée.

Conclusions. — 1° Le déséquilibre alimentaire obtenu en supprimant dans le régime le facteur antiscorbutique ne modifie pas la teneur du sérum en albumines totales (sérine et globuline). Les taux assez faibles qui ont d'abord été obtenus s'élèvent rapidement et atteignent, dans la période prémortelle, des valeurs analogues à celles qui ont été déterminées chez les cobayes recevant le régime artificiel complet.

2° Les cobayes soumis au régime scorbutigène sont atteints vers le vingtième jour d'hémoglobinurie et un peu plus tard d'albuminurie, la présence d'albumines dans les urines indiquant l'existence chez ces animaux d'une lésion rénale.

3° L'urée sanguine s'élève au cours de l'avitaminose C par suite de l'élimination insuffisante de l'urée urinaire.

CHAPITRE IV

Etudes sur le métabolisme des glucides au cours du scorbut expérimental. — Les teneurs du sang en sucre libre et en sucre protéidique. — Le glycogène hépatique et le glycogène musculaire.

Parmi les symptômes si caractéristiques que présentent les cobayes soumis au régime scorbutigène, l'un des plus frappants est l'amaigrissement extrême de ces animaux dont le début se manifeste déjà vers le dix-huitième jour. Cette baisse de poids peut s'expliquer et par la diminution de l'appétit et par les troubles digestifs qui apparaissent vers le vingtième jour et qui s'accroissent progressivement jusqu'à la mort.

Les aliments sont-ils bien assimilés dans ces conditions ? Et en particulier, le métabolisme des glucides subit-il des troubles importants au cours de l'avitaminose C ? Il y aurait dans ce cas épuisement total des réserves glycogéniques du foie et des muscles, le glycogène se transformant en glucose afin de subvenir aux besoins énergétique et nutritif des animaux au fur et à mesure que l'inanition, à laquelle ils seraient soumis par défaut d'utilisation nutritive, ferait sentir ses effets sur leur organisme.

Les glucides, dont la proportion dans les tissus animaux est très faible, ont pourtant un rôle primordial au

point de vue alimentaire, puisque 60 centièmes environ de l'énergie que l'organisme utilise chaque jour proviennent de ces substances.

Les glucides digérés sont déversés dans le sang sous la forme de glucose, dont une partie est fixée par le foie à l'état de glycogène. Nous savons que ce dépôt de glycogène hépatique a une importance capitale dans l'organisme, car il constitue, pour ce dernier, une source de glucides d'où provient le glucose que le sang fournit aux tissus et dans lesquels ce sucre est retenu à l'état de glycogène, ou utilisé immédiatement en donnant de l'eau et de l'acide carbonique.

L'avitaminose C modifie-t-elle la teneur du sang en glucose, ce qui en pareil cas, prouverait que la vitamine antiscorbutique exerce une certaine influence sur les organes ou tissus qui règlent cette teneur, le foie, le pancréas, les muscles. Il nous a donc paru intéressant d'étudier, au cours du scorbut expérimental, le sucre libre et le sucre protéidique du sang ainsi que le glycogène hépatique et glycogène musculaire (1).

Le sucre libre et le sucre protéidique. — D'après Palladin, la glycémie est modifiée chez les animaux scorbutiques ; suivant G. Mouriquand, A. Leulier et P. Michel, la teneur du sang en sucre libre ne varie pas.

Au cours de ces recherches, nous avons dosé non seulement le sucre libre ou sucre actuel, mais encore le sucre protéidique du sang mis en évidence par H. Bierry

1. Mme L. Randoin et Mlle A. Michaux (C. R. Acad. Sc., 180, 1063, 1925).

et Mme L. Raudoin (1), ce dernier sucre étant, d'après ces auteurs, engagé en combinaison et faisant partie de la constitution moléculaire de certains protides.

Dans chaque cas, ces sucres ont été dosés l'un et l'autre dans le même échantillon de sang, ce qui a nécessité la saignée, par section des carotides, de trois ou quatre animaux.

Des cobayes de poids moyens (450 à 650 grammes), tous de sexe mâle, ont été répartis en trois lots.

A) 26 cobayes ont reçu le régime naturel composé de choux, de pommes de terre, de carottes et de son.

B) 26 cobayes ont reçu le régime artificiel complet.

C) 30 cobayes ont reçu le régime précédent privé uniquement de la vitamine antiscorbutique.

Les animaux des deux derniers groupes ont été pesés quatre fois par semaine pendant toute la durée de l'expérience. Le temps pendant lequel la maladie évolue a été divisé en 5 périodes au cours desquelles nous avons fait plusieurs dosages.

Le sang recueilli sur du fluorure de sodium pour éviter la glycolyse a été partagé en des proportions telles que les deux déterminations, sucre libre et sucre protéidique, puissent être faites.

Le sucre libre a été dosé dans le sang artériel selon la technique de H. Bierry et P. Portier et le sucre protéidique par la méthode de H. Bierry et L. Raudoin.

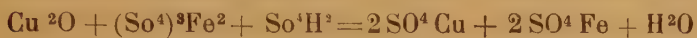
1. On trouvera notamment des renseignements très précis et très clairs, sur le sucre libre et le sucre protéidique du sang dans la thèse de Doctorat ès sciences de Mme L. Raudoin, Paris, 1918, Jouve, édit.

Dosage du sucre libre par la méthode de H. Bierry et P. Portier. — Une quantité de 30 cc. de sang total est additionnée de 3 fois son volume d'eau distillée. Afin de précipiter les protides du sang, on y ajoute peu à peu 16 cc. de nitrate de mercure en agitant la masse très vivement. Ce mélange est neutralisé aussi exactement que possible avec de la soude, cette réaction ayant été vérifiée avec du papier de tournesol. Si ce degré est dépassé, le liquide étant devenu alcalin, on revient à la neutralité complète par quelques gouttes d'une solution d'acide acétique à 50 %. Le tout est transvasé dans un ballon jaugé de 150 cc. ; le récipient et les agitateurs qui ont servi dans l'opération précédente sont lavés avec de petites quantités d'eau distillée qui sont elles-mêmes versées dans le ballon ; on complète enfin avec de l'eau distillée jusqu'au trait de jauge.

Le ballon étant bouché est retourné, agité, afin de rendre la masse bien homogène et on verse son contenu sur un filtre ; on recueille alors un filtrat clair auquel on ajoute un peu de poudre de zinc pour éliminer le mercure dont la présence serait un obstacle à la réaction cupro-alcaline qui sera faite plus loin. On laisse le liquide et la poudre de zinc en contact pendant 2 heures en agitant fréquemment le mélange. On filtre.

Le liquide sucré ainsi obtenu est traité suivant la méthode très rigoureuse de Gabriel Bertrand qui revient à doser un précipité d'oxydure de cuivre formé dans la réduction d'une liqueur cupro-alcaline par la solution sucrée.

Du poids de cuivre ainsi déterminé, on déduit le poids de sucre réducteur. Dans ce but, l'oxydule de cuivre est dissous dans une solution acide de sulfate ferrique, il se forme du sulfate de cuivre et du sulfate ferreux, d'après la réaction suivante :



Le sulfate ferreux est finalement dosé par une solution titrée de permanganate de potassium. Le chiffre obtenu permet de calculer le poids du cuivre présent dans la réaction, et d'en déduire la quantité du sucre réducteur qui a précipité ce cuivre, en utilisant les tableaux faits par l'auteur de cette méthode et sur lesquels sont indiqués les poids de sucre réducteur qui correspondent aux poids de cuivre réduit.

Le mode opératoire du dosage d'un liquide sucré par le procédé Bertrand est le suivant. On prélève 40 cc. de la liqueur sucrée que l'on introduit dans une fiole d'Erlenmeyer de 250 cc. on y ajoute 10 cc. de la liqueur cuivrique A doublée et 10 cc. de la liqueur alcaline B doublée et on fait bouillir doucement ce mélange pendant, exactement, 3 minutes comptées à partir du début de l'ébullition.

La fiole est alors retirée du feu et le précipité rouge d'oxydule de cuivre se dépose sur le fond du récipient. Il faut, à ce moment, constater que le liquide est encore bleu, afin d'être sûr qu'il y a eu un excès de sel cuivrique dans la réaction.

Ce liquide est versé par petites portions sur de l'amianté contenu dans un tube genre Soxhlet, lequel est fixé par un bouchon de caoutchouc à la partie su-

périeure d'une fiole conique qui peut être adaptée à une trompe à vide.

Pendant cette filtration, on évite d'entraîner l'oxydule qui, lorsque tout le liquide a passé, est remis en suspension dans de l'eau bouillie tiède. On laisse déposer encore une fois l'oxydule, et on décante de nouveau, comme précédemment, en versant avec précaution l'eau de lavage sur le filtre. Ce filtre est lui même lavé à l'eau bouillie. On vide et on lave alors la fiole à filtration.

Afin de déterminer le poids de cuivre qui est entré en réaction, on dissout l'oxydule déposé sur le fond de la fiole d'Erlenmeyer avec une petite quantité de sulfate ferrique. La dissolution verte ainsi formée est jetée sur le filtre ainsi que l'eau bouillie qui sert à rincer soigneusement la fiole d'Erlenmeyer.

On traite enfin la solution verte par une liqueur titrée de permanganate de potassium transvasée dans une burette de Mohr. Cette liqueur est versée goutte à goutte jusqu'à ce que la teinte de la solution vire du vert à un rose persistant quelques secondes.

On détermine le poids du cuivre d'après le volume de permanganate qui a été employé et on cherche sur les tableaux mentionnés plus haut le poids de glucose qui correspond au poids de cuivre trouvé.

Les réactifs utilisés dans les diverses opérations qui viennent d'être décrites sont les suivants :

Solution de nitrate mercurique pour la précipitation des protides du sang : on met dans une capsule 400 grammes de nitrate mercurique, on y ajoute 700 à 800 cc. d'eau distillée et chauffée de telle façon

que le mélange soit à une température voisine de 40° ; on verse progressivement, en agitant, la quantité exacte d'acide nitrique qui est nécessaire pour obtenir la dissolution complète du nitrate. L'excès d'acide nitrique est neutralisé en ajoutant de la lessive de soude jusqu'à formation d'un précipité jaune persistant. Après refroidissement, le volume est amené à 1000 cc., puis il est filtré.

Les réactifs suivants ont été employés pour le dosage du sucre proprement dit (Méthode Bertrand).

A. — *Liqueur cuivrique doublée.*

Sulfate de cuivre.....	80 grammes
Eau distillée q. s. pour.....	1.000 cc.

B. — *Liqueur alcaline doublée.*

Sel de Seignette.....	400 grammes
Soude caustique en plaques..	300 grammes
Eau distillée q. s. pour.....	1.000 cc.

Le mélange à parties égales de ces deux réactifs constitue la liqueur cupro-alcaline. La liqueur cuivrique et la liqueur alcaline ont été doublées afin d'éviter la concentration de la solution sucrée qui doit être effectuée lorsque l'on a affaire à des sangs peu riches en sucre. On peut, de cette manière, prélever une quantité de la solution sucrée égale à 40 cc. et n'y ajouter seulement que 10 cc. de chacune de ces deux liqueurs, le volume total de la réaction cupro-alcaline ne devant pas dépasser 60 cc.

C. — *Liqueur ferrique.*

Sulfate ferrique.....	50 grammes
Acide sulfurique.....	200 grammes
Eau distillée q. s. pour....	1.000 cc.

Ce réactif doit être additionné de quelques gouttes de permanganate de potassium versées jusqu'à obtention d'une légère coloration rose, afin que cette liqueur n'intervienne pas comme réducteur dans la réaction finale.

D. — *Solution de permanganate de potassium.*

Permanganate de potassium.	5 grammes
Eau distillée q. s. pour.....	1.000 cc.

Pour titrer cette solution, on pèse 250 milligrammes d'oxalate d'ammonium que l'on met avec 100 cc. d'eau distillée et 2 cc. d'acide sulfurique pur dans une capsule en porcelaine. On chauffe vers 60-80° et on fait tomber d'une burette graduée la liqueur permanganique jusqu'à coloration rose persistante.

Afin de simplifier les calculs, la liqueur permanganique a été faite de façon telle que la quantité employée dans la réaction soit égale à 22 cc. ce qui correspond à un poids de cuivre de 0 gr. 223. Un litre de la solution de permanganate correspond donc à 10 gr. de cuivre.

Dosage du sucre protéidique par la méthode de H. Bierry et L. Randoïn. — Dans cette méthode, on dose globalement le sucre libre et le sucre protéidique libéré par hydrolyse. La teneur du sang en sucre libre ayant été déterminée par la technique décrite précédemment, la

différence entre les taux de sucre total et de sucre libre donne la teneur en sucre protéidique.

On mesure aussi exactement que possible 25 cc. de sang ; cette quantité est diluée avec 3 fois son volume d'eau distillée ; on y ajoute goutte à goutte, et en agitant, 2 cc. d'acide sulfurique chimiquement pur. Le ballon, dans lequel se trouve ce mélange, est alors bouché avec du coton de verre et placé dans un autoclave chauffé à 120° pendant 40 minutes.

Après refroidissement, le contenu du ballon ainsi que l'eau distillée qui a servi pour laver ce récipient sont jetés dans un grand verre à expérience. Le tout est neutralisé très exactement avec de la lessive de soude.

La précipitation des protides du sang se fait par le même procédé que celui qui a été indiqué pour le dosage du sucre libre. On ajoute peu à peu, et en agitant vivement toute la masse, une quarantaine de centimètres cubes de la solution de nitrate mercurique à 40 %.

Après une nouvelle neutralisation avec de la lessive de soude le liquide est transvasé dans un ballon jaugé de 200 cc. que l'on complète jusqu'au trait de jauge avec les eaux de lavage et enfin avec de l'eau distillée.

Le ballon bien bouché est agité, pendant un certain temps, dans tous les sens. Quand le mélange est bien homogène, on le filtre. On obtient alors un liquide parfaitement clair qui sera traité exactement de la même façon que le liquide sucré obtenu dans la détermination du sucre libre.

L'excès de sel mercurique ayant été éliminé par la

poudre de zinc, la teneur en sucre du liquide est dosée selon la technique de Gabriel Bertrand.

Ces deux dosages étant solidaires l'un de l'autre, il est donc indispensable d'opérer sur le même sang ou sur le même mélange de sangs prélevés chez plusieurs individus.

Les résultats que nous avons trouvés au cours de ces recherches sont groupés dans le tableau suivant :

TABLEAU XIV

TENEURS EN SUCRE LIBRE ET EN SUCRE PROTÉIDIQUE POUR 1000 CC.
DE SANG ARTÉRIEL TOTAL.

Jours	Régime scorbutigène		Régime artificiel complet		Régime naturel	
	Sucre libre	Sucre protéidique	Sucre libre	Sucre protéidique	Sucre libre	Sucre protéidique
7	1 gr. 26	0 gr. 80			1 gr. 25	1 gr. 50
8	1 gr. 23	»	1 gr. 23	0 gr. 79	1 gr. 41	1 gr. 01
13			1 gr. 64	1 gr. 03	1 gr. 54	1 gr. 21
15	1 gr. 30	1 gr. 15			1 gr. 25	1 gr. 14
17			1 gr. 23	0 gr. 95	1 gr. 14	»
18	1 gr. 00	1 gr. 77			1 gr. 21	»
20	1 gr. 64	0 gr. 99	1 gr. 41	0 gr. 80	1 gr. 12	1 gr. 14
21	1 gr. 20	1 gr. 40	1 gr. 17	»		
22	1 gr. 26	1 gr. 32				
26	1 gr. 18	»				
28	1 gr. 69	»	1 gr. 33	1 gr. 32		
30	1 gr. 43	1 gr. 07				
35			1 gr. 36	0 gr. 91		

Les chiffres obtenus chez les cobayes recevant le régime naturel montrent que les taux du sucre libre oscillent entre 1 gr. 12 et 1 gr. 54 ; la moyenne 1 gr. 27 est supérieure à celles qui furent trouvées chez l'homme par divers auteurs, 0 gr. 96 (A. Grigaut, P. Brodin et

Rouzaud) ; 1 gr. 10 (A. Gilbert et A. Baudoin) ; ce fait s'explique d'ailleurs par la température qui s'élève chez le cobaye normal à 38°5 environ.

Ces teneurs ne varient pas chez les animaux qui sont soumis au régime artificiel complet. La même remarque s'applique aux cobayes privés de vitamine antiscorbutique, et cela pendant toute la durée de l'expérience.

Les teneurs en sucre protéidique déterminées dans le sang des cobayes normaux varient entre 1 gramme et 1 gr. 50 par litre. Il ne semble pas que les teneurs de sucre libre et de sucre protéidique aient entre elles un rapport quelconque, car pour une même valeur de sucre libre, 1 gr. 25, trouvée dans deux dosages distincts, nous avons obtenu des chiffres de sucre protéidique assez différents l'un de l'autre, 1 gr. 50 et 1 gr. 14.

Lorsque les animaux reçoivent le régime artificiel complet, la teneur en sucre protéidique s'abaisse à 0 gr. 79 le huitième jour ; mais elle se relève bientôt pour se maintenir à une valeur moyenne voisine de 1 gramme.

Remarquons que la même diminution du taux de sucre protéidique se produit aussi dans les huit premiers jours chez les cobayes soumis au régime scorbutigène. Les autres teneurs, qui ont été déterminées pendant l'évolution de la maladie, sont normales. Nous devons pourtant signaler le dix-huitième jour un chiffre de sucre protéidique assez élevé, 1 gr. 77, qui correspond à une teneur plutôt faible en sucre libre, 1 gramme.

Le sucre libre et le sucre protéidique du sang total ne

subissent donc aucune modification importante au cours du scorbut expérimental. Ceci prouve que ni le foie, ni le pancréas, ni les tissus qui contribuent à maintenir le taux du sucre libre dans les limites normales, ne sont influencés, à ce point de vue, par la vitamine antiscorbutique.

Nous savons en effet que Findlay, ayant observé, chez les cobayes scorbutiques, un ralentissement de la circulation sanguine par suite des altérations des cellules endothéliales des capillaires et des veinules, conclut à l'oxygénation défectueuse des tissus. Or c'est dans les tissus et dans les organes périphériques que se fait la combustion du sucre, laquelle est une oxydation qui transforme le glucose en eau et en acide carbonique suivant la réaction :



La constance de la glycémie montre que les quantités d'oxygène présentes dans les tissus sont suffisantes pour assurer la combustion normale du glucose.

LE GLYCOGÈNE HÉPATIQUE ET LE GLYCOGÈNE MUSCULAIRE.

Il nous reste maintenant pour élucider complètement la question des glucides, à étudier les réserves de glycogène que réalisent le foie et les muscles des animaux privés uniquement de vitamine antiscorbutique. Ces deux sortes de glycogène n'ont pas d'ailleurs le même rôle dans l'organisme.

Alors que les réserves du foie sont utilisées par la totalité de l'organisme, puisque le glycogène transformé en glucose est entraîné par le sang dans la circulation générale, le glycogène que renferment les muscles n'est employé que lorsque ces derniers se contractent pour exécuter des travaux divers exigeant une dépense d'énergie.

Signalons encore l'intervention du glycogène hépatique dans la synthèse de certains acides aminés, dont l'alanine, et enfin la faculté que possède l'organisme, dont les réserves en glycogène sont très abondantes, de transformer ce glucide en lipides et de les transporter dans ses dépôts adipeux.

Puisque la teneur du sang en sucre libre est normale au cours de l'avitaminose C, nous pouvons donc penser que le foie n'est pas entièrement dépourvu de glycogène. Mais désirant savoir exactement dans quelle mesure la vitamine antiscorbutique agit sur la digestion des glucides et la fixation par le foie des réserves de glycogène, nous avons entrepris des recherches afin de déterminer la teneur du glycogène hépatique non seulement chez des cobayes atteints de scorbut à des degrés divers, mais aussi, à titre de comparaison, chez des animaux recevant soit le régime scorbutigène complété par du jus de citron, soit le régime naturel.

Nous avons employé, pour chaque dosage, trois ou quatre foies qui ont été, immédiatement après la mort des cobayes, réduits en petits morceaux. Ceux-ci ont été bien mélangés afin de former un tout aussi homogène que possible sur lequel nous avons prélevé une

certaine quantité qui nous a permis de déterminer la teneur moyenne en glycogène des organes utilisés. Ce procédé atténue les différences individuelles qui sont si fréquentes en biologie, particulièrement dans les recherches sur le métabolisme au cours d'une avitaminose, les animaux réagissant plus ou moins suivant les réserves de la vitamine étudiée que possède leur organisme. Les résultats obtenus dans ces conditions sont alors très difficiles à interpréter.

Les dosages de glycogène hépatique ont été faits suivant la méthode de H. Bierry et de Z. Gruzewska.

*Méthode de dosage du glycogène
dans le foie de H. Bierry et Z. Gruzewska.*

« 1° Le foie est solubilisé dans de la potasse à 35 % et
« porté à l'autoclave à 120° pendant 30 minutes.

« 2° Après refroidissement, la liqueur potassique est
« neutralisée, puis additionnée d'acide chlorhydrique et
« portée de nouveau à l'autoclave pendant 30 minutes
« à 120°.

« 3° On procède au dosage du glucose par la méthode
« de Bertrand, après avoir précipité les protéiques de la
« liqueur neutralisée par le nitrate mercurique.

« *Mode opératoire.* — Le foie est prélevé sur l'ani-
« mal avec les précautions habituelles. On le broie rapi-
« dement et on en pèse 25 grammes qu'on introduit
« dans un ballon en le mélangeant avec 25 cc. de la
« solution de potasse à 35 %. On chauffe le ballon au

« bain-marie bouillant jusqu'à dissolution complète du
« tissu.

« Le mélange est alors porté à l'autoclave à 120° pendant 30 minutes ; puis la liqueur refroidie et neutralisée au tournesol par de l'acide chlorhydrique est additionnée de 5 cc. d'acide chlorhydrique pur ($D = 1,18$) et amenée à 100 cc.

« Pour la seconde fois, la liqueur ainsi préparée est chauffée pendant 30 minutes à 120°. Après refroidissement, la liqueur acide est versée dans un ballon ainsi que l'eau distillée (60 cc. environ) ayant servi aux lavages de ce dernier dans un verre à pied. On neutralise avec de la soude, et l'on se débarrasse des albuminoïdes par le nitrate mercurique que l'on ajoute peu à peu, et en agitant jusqu'à cessation de précipité (pour 25 grammes de foie normal il faut environ 70 cc. de réactif mercurique).

« Enfin la liqueur neutralisée est introduite dans un ballon jaugé et amenée avec les eaux de lavages à 300 cc. On filtre. Le filtrat est additionné de poudre de zinc. Après un contact de quelques heures avec le zinc, on filtre et on obtient un liquide limpide et incolore dont on prélève suivant sa richesse en glucose, 5 cc. 10 ou 20 cc. pour le dosage de Gabriel Bertrand.

« Le poids du glucose trouvé dans 10 cc. par exemple multiplié par 30 donne le poids du glucose contenu dans les 300 cc et par conséquent le poids du glucose correspondant à 25 grammes de foie. Le poids du

« glycogène se déduit du poids du glucose trouvé en le
« multipliant par le coefficient 0,927. »

Les chiffres du tableau XV montrent que le glycogène hépatique varie énormément chez les animaux qui ont été soumis au régime naturel. Nous remarquons des teneurs qui oscillent entre 1 gr. 22 et 8 gr. 10.

TABLEAU XV

TENEURS EN GLYCOGÈNE POUR 100 GR. DE TISSU FRAIS.

Jours	Régime scorbutigène		Régime artificiel complet		Régime naturel	
	Glycogène hépatique	Glycogène musculaire	Glycogène hépatique	Glycogène musculaire	Glycogène hépatique	Glycogène musculaire
7	1 gr. 95				1 gr. 22	0 gr. 75
8	1 gr. 50		8 gr. 26		8 gr. 10	0 gr. 98
13		1 gr. 32		0 gr. 86	5 gr. 10	
15	0 gr. 549				3 gr. 94	
16		1 gr. 42			7 gr. 83	
17			1 gr. 31			
18	3 gr. 09					
20			3 gr. 64			
22	0 gr. 47					
26	0 gr. 59	0 gr. 52	5 gr. 80			
27				1 gr. 89		
28	1 gr. 28		4 gr. 49			
30	0 gr. 72					
31		0 gr. 19				
32		0 gr. 52				
35			3 gr. 07			
37				0 gr. 97		

Il n'y a rien de spécial à signaler sur les teneurs en glycogène des foies des cobayes qui ont reçu le régime artificiel complet, ces teneurs étant analogues à celles qui ont été trouvées chez les normaux.

Mais il y a une diminution très nette du glycogène hépatique au cours du scorbut expérimental. Dès le début du changement de régime, les chiffres obtenus le septième et le huitième jour sont faibles, 1 gr. 95 et 1 gr. 50, ceci étant probablement dû à la difficulté qu'éprouvent ces animaux à s'habituer à leurs nouveaux aliments.

Cette baisse s'accroît jusqu'au quinzième jour, puis le taux du glycogène s'élève et devient normal dans la période où les cobayes consomment des quantités plus importantes de leur ration. Mais cette augmentation ne dure pas : les troubles digestifs apparaissent peu de temps après et la nouvelle diminution que subissent les teneurs en glycogène font prévoir que les fonctions de la digestion ou de l'assimilation doivent être déjà profondément altérées.

En effet les éléments nutritifs que renferme le régime scorbutigène ne sont à partir de ce moment que très imparfaitement utilisés par le cobaye, car celui-ci maigrit beaucoup tout en absorbant des quantités appréciables de nourriture ; c'est alors que le foie intervient pour subvenir aux besoins de l'organisme en glucides en transformant, par l'amylase hépatique, une partie du glycogène en glucose et en le déversant dans le sang. Ceci explique l'épuisement considérable des réserves glycogéniques du foie au cours de l'avitaminose C.

Mouriquand et Leulier, ayant étudié le glycogène hépatique et le glycogène musculaire au cours de l' inanition, ont constaté d'une part, que le jeûne diminue les réserves de glycogène hépatique, mais ne modifie pas

le glycogène musculaire et, faisant allusion, d'autre part, aux grandes divergences que présentent les teneurs en glycogène des foies prélevés chez des animaux normaux, ces auteurs concluent qu'il est difficile, dans ces conditions, d'interpréter les résultats trouvés chez les cobayes atteints de scorbut.

Nous ferons pourtant remarquer que, d'une façon générale, les chiffres recueillis pendant l'évolution de cette maladie sont nettement inférieurs à ceux que nous avons obtenus chez les cobayes normaux ou chez ceux qui ont été soumis au régime artificiel complet. Et enfin si, comme nous le supposons, les scorbutiques sont, dans la période prémortelle, inanitiés partiellement, par suite d'une médiocre utilisation digestive, les teneurs en glycogène hépatique que nous avons déterminées sont, cependant, plus élevées que celles qui sont citées par ces physiologistes à propos de l'inanition totale.

Ceci prouve que, malgré les nombreuses altérations que subit l'organisme, une partie probablement peu importante des aliments et en particulier des glucides que l'animal consomme est, même au moment de la mort, digérée, absorbée et enfin fixée par le foie sous forme de glycogène.

Le glycogène musculaire tient parmi les glucides de l'organisme une place un peu spéciale puisqu'il est une source d'énergie pour le muscle qui se contracte. Est-il consommé et renouvelé chez l'animal carencé dans les mêmes conditions que chez le normal ?

Nous avons déjà mentionné, dans un chapitre précé-

dent, l'attitude très caractéristique des cobayes scorbutiques.

Ils se tiennent « en boule » et restent volontiers immobiles ; seule la nécessité de se nourrir les engage à se déplacer vers leur mangeoire sur laquelle ils se couchent bien souvent ; la marche leur est très pénible.

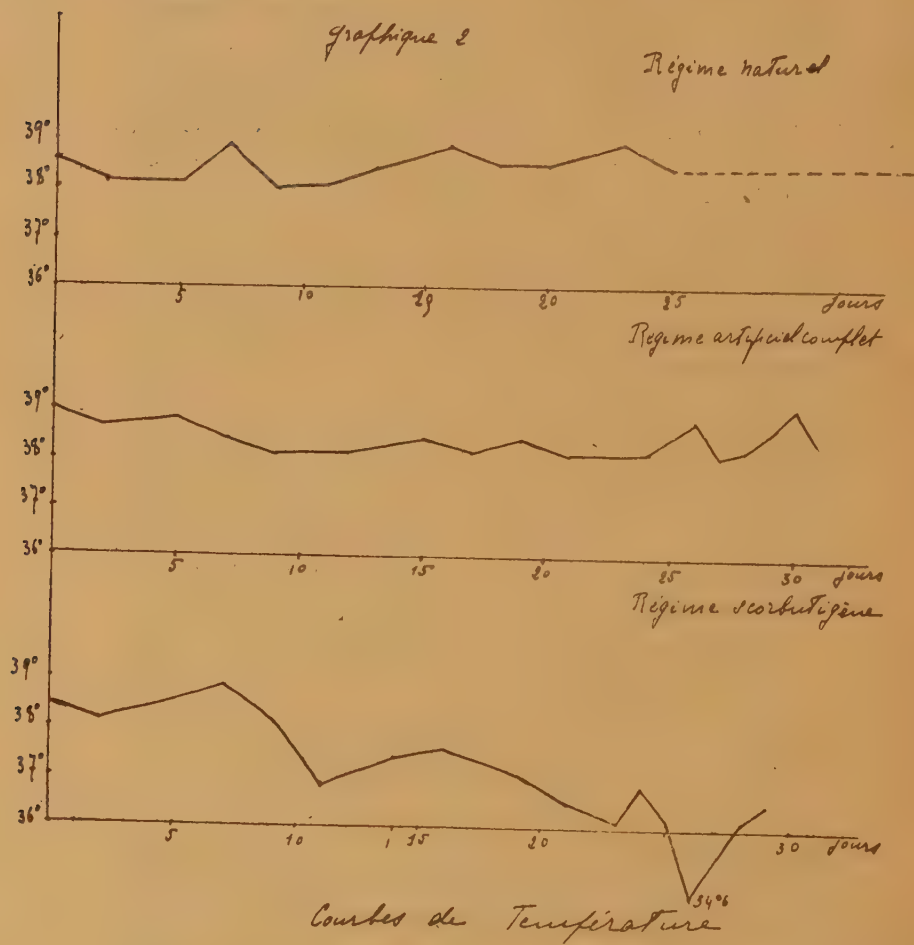
Le gonflement douloureux des articulations n'est pas la seule cause de l'apathie que montrent ces animaux, les muscles sont aussi modifiés, particulièrement ceux des membres qui présentent au bout d'un certain temps, des hémorragies observées surtout à la face externe de la jambe. Ces hémorragies intramusculaires sont parfois tellement intenses que le membre dépouillé est complètement tuméfié.

Nous avons employé pour les dosages de glycogène musculaire la méthode qui nous a servi pour le glycogène hépatique. Dans cette étude, les déterminations de glycogène ont été effectuées sur un poids donné prélevé sur l'ensemble de tous les muscles d'un animal.

Les chiffres du tableau XV indiquent une baisse très nette du glycogène musculaire au cours de l'avitaminose C. Les teneurs augmentent au début puis, baissent dans la période prémortelle (de 26 à 32 jours), où leur moyenne est environ la moitié de celle qui est trouvée chez le cobaye recevant le régime naturel.

D'autre part, la température des cobayes atteints de scorbut diminue progressivement au cours de la maladie. La température normale étant en moyenne 38°5 s'abaisse vers le onzième jour de régime scorbutigène, passe par un minimum le vingt-sixième jour et atteint

36° environ la veille de la mort. Nous avons même trouvé 33°7 chez un animal recevant ce régime depuis vingt-six jours.



Ces faits expliquent les faibles teneurs du glycogène musculaire que nous avons trouvées à la fin de la ma-

ladié. Il est probable que les animaux essayent de réagir contre cette déperdition de chaleur en utilisant les sources d'énergie qui sont à leur disposition. Le glucose que le sang apporte aux tissus doit être, à cet effet, consommé immédiatement au lieu d'être mis en réserve dans les muscles sous la forme de glycogène.

Conclusions. — 1° Les teneurs du sang en sucre libre et en sucre protéidique ne montrent pas de variations notables au cours du scorbut expérimental. Les interventions du foie, du pancréas et des tissus en tant que libérateur et régulateurs du glucose dans le sang se font donc normalement.

2° Le glycogène hépatique subit une diminution notable qui provient, très vraisemblablement des troubles digestifs provoquant une inanition partielle.

3° Le glycogène musculaire baisse aussi au cours de l'avitaminose C mais dans de moins grandes proportions que le glycogène du foie.

CHAPITRE V

Le métabolisme des lipides au cours de l'avitaminose C. — Les teneurs en cholestérol et en acides gras des capsules surrénales, du foie, de la rate et des reins. — Détermination des coefficients lipocytiques de ces organes.

Les lipides ont un rôle important dans la nutrition car ils possèdent d'une part un pouvoir calorifique considérable et, d'autre part, un faible quotient respiratoire par rapport à celui des glucides.

Ainsi que E. F. Terroine l'a fort bien mis en évidence, il y a dans l'organisme deux catégories de lipides : ceux qui forment les dépôts adipeux dans le tissu sous-cutané et ceux qui font partie de la constitution même de la cellule, ou lipides protoplasmiques. Tandis que les premiers sont sujets à de grandes variations suivant la composition et l'abondance des aliments ingérés, les seconds ne sont modifiés ni par le jeûne hydrique, ni par les quantités de nourriture absorbée. Ces derniers sont des éléments immuables de la cellule.

Nous avons déjà constaté que les animaux privés de vitamine antiscorbutique deviennent extrêmement maigres. Il y a une perte de poids considérable qui se chiffre par un déficit moyen de 200 grammes environ puisqu'un cobaye qui pèse normalement 550 grammes atteint à peine 330 grammes à sa mort.

Dans ces conditions, il est évident que non seulement les lipides de réserve ont été utilisés, mais les protides eux-mêmes ont été attaqués ; d'ailleurs l'aspect misérable des animaux ne laisse aucun doute à ce sujet : leurs corps amoindris, les côtes saillantes, les membres diminués prouvent nettement qu'il y a eu fonte musculaire au cours de cette maladie.

Puisque les réserves adipeuses sont complètement épuisées, il était intéressant de rechercher ce que devenaient les lipides protoplasmiques chez les sujets atteints de scorbut, ce qui revenait en somme à étudier le métabolisme des lipides.

De nombreuses données physiologiques qu'il est difficile d'interpréter laissent prévoir que le foie joue un rôle primordial dans le métabolisme des lipides, surtout au cours de leur dégradation dans l'organisme.

Nos recherches sur les lipides des tissus ont porté tout particulièrement sur les organes qui interviennent dans le métabolisme de ces substances, ou qui en renferment de notables proportions ; nous voulons citer les capsules surrénales (1), le foie, la rate (2) et les reins (3) dont les teneurs en cholestérol et en acides gras ont été déterminées chez les cobayes privés uniquement de la vitamine antiscorbutique et chez ceux qui avaient reçu soit le régime artificiel complet, soit le régime naturel. Avec

1. Mme L. Randoin et Mlle A. Michaux, *C. R. Ac. Sciences*, 183, 1926, p. 1055.

2. Mme L. Randoin et Mlle A. Michaux, *C. R. Ac. Sciences*, 187, 1928, p. 146.

3. Mme L. Randoin et Mlle A. Michaux, *C. R. Soc. Biol.*, t. XCIX, 1928, p. 584.

ces données nous avons calculé, pour chaque cas étudié, les coefficients lipocytiques ou $\frac{\text{cholestérol} \times 100}{\text{acides gras}}$ qui, selon A. Mayer et G. Schaeffer (1) sont toujours constants dans un tissu donné, quelle que soit la composition des régimes consommés (E. F. Terroine et J. Weill (2)

Les teneurs en cholestérol et en acides gras des capsules surrénales au cours du scorbut expérimental. — Ces organes sont profondément modifiés chez les cobayes soumis à un régime scorbutigène. A la mort de ces animaux, les capsules surrénales sont hypertrophiées et présentent un piqueté hémorragique plus ou moins accentué suivant l'intensité de la maladie.

Pour Mouriquand et Leulier (3), la teneur en cholestérol des surrénales diminue au cours de cette affection. Alors que chez les cobayes normaux, le taux moyen du cholestérol est de 8 grammes pour 100 de poids frais, il n'atteint chez les malades que 2 gr. 71.

Dans notre étude sur les lipides, cholestérol et acides gras des capsules surrénales, nous avons employé 162 cobayes qui ont été groupés en trois lots :

- A. 18 cobayes ont reçu le régime naturel ;
- B. 72 cobayes ont reçu le régime artificiel complet;

1. A. Mayer et G. Schaeffer, *Journ. de Physiol. et de Pathol. Gén.*, 15, 1913 p. 510, 534 et 775.

2. E. Terroine et Mlle J. Weill, *Journ. de Physiol. et de Pathol. Gén.*, 15, 1913, n° 3.

3. G. Mouriquand et A. Leulier, *C. R. Ac. Sciences*, 181, 1925, p. 434.

C. 72 cobayes ont reçu le régime précédent dépourvu seulement de vitamine antiscorbutique.

Ces cobayes étaient tous de sexe mâle et de poids moyens. Pendant l'évolution de la maladie, plusieurs séries de dosages furent effectués sur les surrénales de trois ou quatre individus de chaque groupe selon la grosseur de ces organes.

Immédiatement après la mort des animaux, ces glandes ont été prélevées, pesées et coupées en petits morceaux qui furent bien mélangés afin d'obtenir une homogénéité aussi parfaite que possible, cet ensemble étant utilisé pour faire les déterminations suivantes : le poids sec des surrénales par la méthode de A. Mayer et G. Schaeffer décrite plus haut (chapitre II) et le dosage des lipides, les acides gras par la méthode de Kumagawa-Suto modifiée et le cholestérol total par la technique de Windaus.

Détermination de la teneur en acides gras des capsules surrénales par la méthode de Kumagawa-Suto modifiée.

Saponification. — On pèse un certain poids du mélange de surrénales dans un bécher fermé qui a été taré au préalable. On y ajoute 40 cc. de lessive de soude à 25 % et 5 cc. d'alcool à 95°. Le tout est mis au bain-marie pendant 1 heure 1/2-2 heures. On enlève le couvercle au début et on agite le bécher afin de faciliter le départ de l'ammoniaque provenant de la destruction du tissu. Après une heure de chauffage, on recouvre le bécher d'une cloche.

Libération des acides gras. — La saponification

étant finie, on transvase le contenu du bécher dans une ampoule à décantation en ayant soin de rincer le bécher avec de l'eau chaude. On neutralise la soude qui a servi à la saponification et on acidifie le liquide avec de l'acide chlorhydrique.

On agite l'ampoule et on s'assure que le liquide est acide au tournesol. Après refroidissement, on ajoute au contenu de l'ampoule de l'éther sulfurique anhydre afin de dissoudre les matières grasses. On agite et on décante ; l'opération ayant été faite plusieurs fois, tous les extraits  th r s ainsi obtenus sont réunis dans un ballon et distillés au bain-marie. Lorsque la distillation est terminée, on enlève l'éther recueilli et on chauffe le bain-marie à l'ébullition pendant 5 minutes.

Dans le ballon encore chaud, on introduit de l'éther absolu pour reprendre le résidu et on rince plusieurs fois toujours à l'éther. Le tout est mis dans un petit bécher. L'éther est laissé au repos pendant quelques minutes puis filtré sur amiante. L'éther recueilli après filtration est transvasé dans un bécher. Après évaporation de l'éther, ce bécher est placé dans une étuve à 50  pendant un laps de temps qui ne doit pas être supérieur à 12 heures et inférieur à 8 heures.

On ajoute alors à l'extract éthéré encore chaud 30 à 40 cc. d'éther de pétrole et on le laisse en contact pendant 1 à 3 heures. On filtre sur amiante, on rince l'entonnoir qui a servi à la filtration ainsi que le bécher avec de l'éther de pétrole. Le tout est évaporé dans un bécher taré. On met ce bécher dans l'étuve à 50  pendant une heure, puis on le fait refroidir dans un dessic-

cateur à vide et on le pèse. On obtient ainsi le poids de *l'extrait total* qui doit être compris entre 60 et 150 milligrammes.

On reprend l'extrait total par de l'éther de pétrole (60 cc. environ) et on neutralise les acides gras par 30 cc. de potasse alcoolique N/5, auxquels on ajoute 30 cc. d'eau distillée. On agite le mélange et on décante. L'éther de pétrole, ne dissolvant que l'insaponifiable total, est distillé au bain-marie comme précédemment. Mais le résidu est repris par une dizaine de centimètres cubes d'alcool absolu additionnés de 1 cc. de soude alcoolique déci-normale ; le ballon est rincé à l'alcool. Toutes ces fractions de liquide sont réunies et évaporées au bain-marie et séchées à l'étuve à 100° pendant un quart d'heure.

L'extrait sorti de l'étuve est immédiatement couvert par de l'éther de pétrole dans le bécher encore chaud. On laisse reposer quelques minutes et on filtre sur amiante dans un bécher taré. Après évaporation de l'éther, on fait sécher le résidu dans l'étuve à 100° pendant une demi-heure ; le bécher ayant été refroidi dans le vide est pesé. On connaît ainsi le poids de *l'insaponifiable total*. La différence entre le poids de l'extrait total et celui de l'insaponifiable total donne *le poids des acides gras*.

Dosage du cholestérol par la méthode de Windaus.

— On reprend l'insaponifiable total par 20 cc. d'alcool absolu et 15 cc. d'une solution à 1 % de digitonine dans de l'alcool absolu.

Le mélange est porté à l'ébullition ; on y ajoute alors

goutte à goutte une quantité d'eau suffisante pour faire tomber le titre de l'alcool entre 95° et 90°. On fait bouillir pendant une minute seulement et on laisse se former le précipité du complexe digitonine-cholestérol pendant 24 heures. On le recueille alors sur un filtre sans plis en papier durci qui a été préalablement séché et taré dans un pèse-filtre.

On lave le bécher et le précipité avec de l'alcool à 95°. On couvre le précipité deux ou trois fois avec de l'éther absolu qu'on laisse évaporer. Le filtre ayant été de nouveau introduit dans le pèse-filtre, on fait sécher le tout dans l'étuve entre 100 et 110° pendant 10 à 15 minutes. Après refroidissement dans le vide, le filtre et le pèse-filtre sont pesés. Le poids du précipité multiplié par 0,2431 donne le poids de cholestérol contenu dans le poids frais des surrénales prélevé au début des opérations.

Les chiffres recueillis chez les cobayes normaux montrent que les teneurs des capsules surrénales en cholestérol oscillent entre 4 et 8 gr. 6 pour 100 grammes de poids frais, tandis que les acides gras varient entre 6 gr. 8 et 12 gr. Dans ces conditions, les coefficients lipocytiques $\frac{\text{cholestérol} \times 100}{\text{acides gras}}$ diffèrent beaucoup entre eux.

Il semble que l'alimentation intervienne dans le cas très particulier des surrénales. D'ailleurs cette hypothèse se confirme quand on examine les résultats obtenus dans le deuxième lot de cobayes soumis au régime artificiel complet qui est très homogène, alors que le régime

TABLEAU XVI

DOSAGES DANS LES CAPSULES SURRÉNALES.

Jours	Pour 100 gr. de tissu frais		Pour 100 gr. de tissu sec		Coefficient lipocytique
	Cholestérol	Acides gras	Cholestérol	Acides gras	

Régime naturel.

4 gr. 18	7 gr. 05	13 gr. 82	23 gr. 34	59,21
4 gr. 67	12 gr. 06	14 gr. 81	38 gr. 31	38,65
8 gr. 65	6 gr. 84	28 gr. 24	22 gr. 34	126,41
4 gr. 05	12 gr. 06	13 gr. 78	41 gr. 03	33,58
8 gr. 17	7 gr. 51	28 gr. 98	26 gr. 63	108,82

Régime artificiel complet.

8	3 gr. 26	8 gr. 13	11 gr. 22	28 gr. 01	40,05
13	2 gr. 95	7 gr. 07	9 gr. 95	20 gr. 99	47,40
15	4 gr. 63	9 gr. 58	15 gr. 27	31 gr. 58	48,35
16	3 gr. 43	9 gr. 90	10 gr. 30	29 gr. 70	34,68
19	4 gr. 73	11 gr. 51	14 gr. 61	35 gr. 60	41,03
23	6 gr. 50	8 gr. 20	20 gr. 65	26 gr. 05	79,27
26	4 gr. 24	9 gr. 85	13 gr. 34	31 gr. 04	42,97
29	4 gr. 94	9 gr. 56	14 gr. 63	28 gr. 30	50,74
32	4 gr. 11	8 gr. 29	12 gr. 86	25 gr. 96	49,53

Régime scorbutigène.

8	2 gr. 86	10 gr. 27	9 gr. 58	34 gr. 45	27,80
14	4 gr. 18	7 gr. 79	13 gr. 83	25 gr. 79	53,62
16	9 gr. 76	7 gr. 32	30 gr. 75	23 gr. 24	132,31
16	4 gr. 71	7 gr. 34	14 gr. 81	23 gr. 08	64,16
18	3 gr. 46	13 gr. 25	9 gr. 65	36 gr. 90	26,15
21	2 gr. 16	10 gr. 34	7 gr. 20	34 gr. 40	20,93
24	3 gr. 10	9 gr. 49	9 gr. 67	29 gr. 60	32,66
28	2 gr. 64	9 gr. 29	8 gr. 04	28 gr. 32	28,38
31	2 gr. 93	5 gr. 56	10 gr. 79	20 gr. 45	52,76

naturel se compose d'éléments distincts plus ou moins consommés par les animaux. Dans le 2^e groupe, les coefficients lipocytiques sont beaucoup plus stables, à une ou deux exceptions près, que dans le premier.

Remarquons enfin que l'indice lipocytique a été établi et étudié par A. Mayer et G. Schaeffer, E. Terroine et J. Weill dans la plupart des viscères et tissus de l'organisme, sauf dans les capsules surrénales.

Nous avons vu dans un chapitre précédent que les animaux ne s'adaptent qu'au bout d'un certain temps soit au régime artificiel complet, soit au régime scorbutigène ; il y a donc une période de transition qui est plus longue dans le premier cas que dans le second, et pendant laquelle, les quantités consommées sont nettement insuffisantes ; il en résulte non seulement un amaigrissement des cobayes, mais aussi un abaissement de la teneur en cholestérol des surrénales, cette teneur redevenant normale dès que les poids de nourriture ingérée augmentent.

Mais le taux du cholestérol diminue de nouveau, chez les scorbutiques, lorsque les symptômes de la maladie apparaissent et se développent, le pourcentage atteignant, dans la période prémortelle, une valeur moyenne de 2 gr. 78 environ.

D'une façon générale, les chiffres des acides gras recueillis chez les animaux malades sont comparables à ceux des deux autres groupes, sauf le 31^e jour, où la teneur obtenue s'abaisse assez brutalement à 5 gr. 56.

Les indices lipocytiques calculés avec de telles données sont extrêmement variés : ils s'élèvent au moment où les animaux habitués à leur régime ne présentent encore aucun symptôme caractéristique ; puis, lorsque ces derniers, atteints de troubles digestifs et d'hémorragies s'affaiblissent de plus en plus, les coefficients lipocy-

tiques diminuent et remontent sans donner en somme, aucune réponse précise sur les modifications que leur fait subir l'absence de vitamine antiscorbutique.

Les teneurs en cholestérol et en acides gras du foie au cours du scorbut expérimental. Mouriquand et Leulier (1) ayant étudié la teneur du foie en cholestérol chez les cobayes normaux et chez les scorbutiques ne remarquent pas de différences sensibles entre les deux groupes d'animaux.

Dans nos recherches sur le foie, nous avons utilisé 66 cobayes de sexe mâle et de poids moyens qui ont été répartis en 3 groupes comme dans les expériences précédentes :

- A. 18 cobayes ont reçu le régime naturel ;
- B. 24 cobayes ont reçu le régime artificiel complet ;
- C. 24 cobayes ont reçu le régime scorbutigène.

Ces animaux nous ayant servi également pour notre étude sur la rate, nous avons été obligée d'en sacrifier plusieurs dans chaque lot, afin que le poids total des rates prélevées soit suffisant pour effectuer les divers dosages. Les foies mis ainsi à notre disposition, ont été réduits en petits morceaux et bien mélangés. Nous en avons pesé une certaine quantité sur laquelle nous avons déterminé les teneurs des lipides en question par les méthodes employées pour les capsules surrénales.

1. G. Mouriquand et A. Leulier, *C. R. Soc. de Biol.*, 93, 1925. 1.314.

TABLEAU XVII

DOSAGES DANS LE FOIE.

Jours	Pour 100 gr. de tissu frais		Pour 100 gr. de tissu sec		Coefficient lipocylique
	Cholestérol	Acides gras	Cholestérol	Acides gras	

Régime naturel.

0 gr. 17	1 gr. 59	0 gr. 60	5 gr. 66	10,60
0 gr. 20	1 gr. 81	0 gr. 79	6 gr. 92	11,41
0 gr. 20	1 gr. 94	0 gr. 82	7 gr. 68	10,67
0 gr. 26	2 gr. 38	0 gr. 97	8 gr. 89	10,91
0 gr. 24	»	0 gr. 93	»	»

Régime artificiel complet.

16	0 gr. 20	2 gr. 05	0 gr. 76	7 gr. 74	9,81
21	0 gr. 21	2 gr. 20	0 gr. 84	8 gr. 68	9,67
26	0 gr. 23	2 gr. 77	0 gr. 89	10 gr. 70	8,31
30	0 gr. 24	2 gr. 30	0 gr. 93	8 gr. 64	10,76
33	0 gr. 19	2 gr. 01	0 gr. 76	7 gr. 76	9,79

Régime scorbutigène.

16	0 gr. 26	2 gr. 49	0 gr. 98	9 gr. 22	10,62
16	0 gr. 21	2 gr. 40	0 gr. 85	9 gr. 44	9,00
21	0 gr. 26	2 gr. 23	1 gr. 06	8 gr. 87	11,95
26	0 gr. 26	2 gr. 77	1 gr. 03	10 gr. 93	9,42
29	0 gr. 19	1 gr. 87	0 gr. 77	7 gr. 29	10,56
30	0 gr. 24	3 gr. 09	0 gr. 91	11 gr. 76	7,73
30	0 gr. 27	3 gr. 13	1 gr. 02	11 gr. 82	8,62

Les chiffres obtenus qui sont mentionnés dans le tableau suivant sont donc des moyennes de trois ou quatre foies.

Les pourcentages de cholestérol calculés pour 100 gr. de tissu frais oscillent chez les cobayes normaux entre 0 gr. 17 et 0 gr. 26 ; le taux moyen des acides gras est

de 1 gr. 93 pour 100 gr. de poids frais (valeurs extrêmes : 1 gr. 59 et 2 gr. 38). Les coefficients lipocytiques sont remarquablement constants.

Les teneurs en cholestérol et en acides gras déterminées dans les foies des cobayes du deuxième groupe sont très voisines de celles qui ont été obtenues chez les normaux. Il en est de même des indices lipocytiques.

Tandis que le cholestérol hépatique est particulièrement stable au cours de l'avitaminose C, les teneurs en acides gras ont une tendance à s'élever un peu au-dessus du taux normal et dépassent 3 grammes pour 100 gr. de tissu frais, lorsque les animaux ont été soumis pendant 30 jours au régime scorbutigène. Il en résulte une petite diminution du coefficient lipocytique à la fin de la maladie.

Les modifications que subit le foie au point de vue des lipides chez les scorbutiques n'ont donc rien de comparable avec celles qui ont été signalées dans les capsules surrénales.

Les teneurs en cholestérol et en acides gras de la rate au cours du scorbut expérimental. — Nous savons que cet organe est profondément altéré chez les cobayes privés de vitamine antiscorbutique. Non seulement il s'hypertrophie notablement, mais il présente en outre un état congestif très marqué.

Selon Mouriquand et Leulier, le taux du cholestérol de la rate de cobayes scorbutiques est voisin de celui qui est trouvé chez les normaux.

Les rates, que nous avons prélevées chez les cobayes

TABLEAU XVIII

DOSAGES DANS LA RATE.

Jours	Pour 100 gr. de tissu frais		Pour 100 gr. de tissu sec		Coefficient lipocytyque
	Cholestérol	Acides gras	Cholestérol	Acides gras	

Régime naturel.

0 gr. 42	1 gr. 32	1 gr. 93	6 gr. 00	32,15
0 gr. 38	1 gr. 40	1 gr. 80	6 gr. 58	27,35
0 gr. 40	1 gr. 49	1 gr. 87	6 gr. 90	27,10

Régime artificiel complet.

16	0 gr. 39	1 gr. 22	1 gr. 89	5 gr. 88	32,14
21	0 gr. 38	1 gr. 32	1 gr. 77	6 gr. 17	28,68
30	0 gr. 45	1 gr. 53	2 gr. 10	7 gr. 14	29,41
33	0 gr. 35	1 gr. 32	1 gr. 64	6 gr. 19	26,49

Régime scorbutigène.

16	0 gr. 38	1 gr. 45	1 gr. 82	6 gr. 86	26,53
21	0 gr. 38	1 gr. 21	1 gr. 84	5 gr. 80	31,72
26	0 gr. 26	1 gr. 13	1 gr. 31	5 gr. 57	23,51
29	0 gr. 34	1 gr. 24	1 gr. 59	5 gr. 81	27,36

tués par section des carotides, ont été traitées avec les précautions habituelles et suivant les techniques indiquées plus haut.

Les teneurs en cholestérol des rates prélevées chez des cobayes soumis soit au régime naturel, soit au régime artificiel complet sont comprises entre 0 gr. 35 et 0 gr. 45 pour 100 gr. de tissu frais ; les acides gras oscillent entre 1 gr. 22 et 1 gr. 53.

Le cholestérol et les acides gras varient peu au cours

TABLEAU XIX

POIDS DE CHOLESTÉROL ET DES ACIDES GRAS CONTENUS DANS LA
TOTALITÉ DE LA RATE.

Jours	Poids de la rate	Cholestérol dans la rate entière	Acides gras dans la rate entière
-------	---------------------	-------------------------------------	-------------------------------------

Régime naturel.

0 gr. 520	2 mgr. 2	6 mgr. 8
0 gr. 566	2 mgr. 1	7 mgr. 9
0 gr. 695	2 mgr. 8	10 mgr. 3

Régime artificiel complet.

16	0 gr. 745	2 mgr. 9	9 mgr. 1
21	0 gr. 770	2 mgr. 9	10 mgr. 2
30	0 gr. 653	2 mgr. 9	10 mgr. 0
33	0 gr. 687	3 mgr. 4	9 mgr. 1

Régime scorbutigène.

16	0 gr. 6816	2 mgr. 6	9 mgr. 9
21	1 gr. 0950	4 mgr. 2	13 mgr. 2
26	0 gr. 9449	2 mgr. 5	10 mgr. 7
29	0 gr. 8413	2 mgr. 8	10 mgr. 5
30	1 gr. 4630	"	"

du scorbut. Une diminution très nette est enregistrée le 26^e jour mais elle n'est que passagère car, dès le 29^e jour, les taux sont de nouveau très proches de la normale.

Il faut remarquer pourtant que les acides gras subissent une baisse un peu plus accentuée que celle du cholestérol.

Cependant, grâce à l'hypertrophie signalée, les rates entières des animaux malades contiennent des teneurs en cholestérol et en acides gras supérieures ou au moins

égales à celles que renferment les organes totaux des normaux (tableau XIX).

Les teneurs en cholestérol et en acides gras des reins au cours du scorbut expérimental. — D'après Mouriquand et Leulier (1) le taux du cholestérol rénal est normal chez les animaux soumis à un régime scorbutigène.

Nous avons soumis une soixantaine de cobayes mâles et de poids moyens aux trois régimes qui ont été employés dans des expériences précédentes.

- A. 20 cobayes ont reçu le régime naturel ;
- B. 18 cobayes ont reçu le régime artificiel complet ;
- C. 20 cobayes ont reçu le régime scorbutigène.

Les teneurs en cholestérol et en acides gras trouvées dans les reins des cobayes répartis dans les trois lots sont groupées dans le tableau suivant (V. p. 107).

L'examen de ces chiffres montre que le cholestérol est particulièrement stable chez les animaux carencés en vitamine antiscorbutique. Les acides gras sont sujets à des fluctuations peu importantes qui font momentanément baisser le coefficient lipocytyque dans le deuxième et dans le troisième groupe.

Le trentième jour de régime scorbutigène, par exemple, les pourcentages d'acides gras obtenus dans deux dosages différents sont respectivement de 13 gr. 29

1. G. Mouriquand et A. Leulier, *Jour. Phys. Path. gén.*, 25, 308-18 (1927).

TABLEAU XX

DOSAGES DANS LES REINS.

Jours	Pour 100 gr. de tissu frais		Pour 100 gr. de tissu sec		Coefficient lipocytyque
	Cholestérol	Acides gras	Cholestérol	Acides gras	

Régime naturel.

0 gr. 23	1 gr. 55	1 gr. 20	7 gr. 83	15,32
0 gr. 33	1 gr. 54	1 gr. 78	8 gr. 25	21,57
0 gr. 30	1 gr. 80	1 gr. 50	8 gr. 89	16,95
0 gr. 29	1 gr. 44	1 gr. 49	7 gr. 37	20,21
0 gr. 33	2 gr. 38	1 gr. 48	10 gr. 48	14,12

Régime artificiel complet.

16	0 gr. 28	2 gr. 12	1 gr. 37	10 gr. 44	13,12
21	0 gr. 28	1 gr. 77	1 gr. 42	8 gr. 78	16,17
26	0 gr. 24	2 gr. 43	1 gr. 19	12 gr. 05	9,87
30	0 gr. 35	2 gr. 11	1 gr. 74	10 gr. 53	16,52

Régime scorbutigène.

16	0 gr. 29	1 gr. 84	1 gr. 51	9 gr. 36	16,02
21	0 gr. 28	1 gr. 79	1 gr. 46	9 gr. 20	15,85
26	0 gr. 31	1 gr. 51	1 gr. 50	7 gr. 33	20,57
30	0 gr. 29	2 gr. 56	1 gr. 53	13 gr. 29	11,51
30	0 gr. 31	1 gr. 51	1 gr. 55	7 gr. 52	20,61

et 7 gr. 52 pour 100 gr. de tissu sec ; ce dernier étant normal et très proche de celui qui est trouvé 4 jours auparavant, 7 gr. 33, nous pouvons donc conclure que la teneur un peu élevée de 13 gr. 29 n'est pas une conséquence de l'avitaminose C. De tels faits arrivent fréquemment en biologie, où le réactif-animal très instable donne parfois des résultats déconcertants.

Les reins des animaux scorbutiques ne montrent en

définitive, aucune variation sensible au point de vue qui nous occupe, puisque, à une exception près, toutes les teneurs déterminées dans ce groupe sont normales.

Enfin Mouriquand et Leulier (1) ayant étudié en 1925 la cholestérinémie au cours du scorbut expérimental, n'ont observé aucun changement notable de la teneur du sang en cholestérol. Pour Abraham (2) le cholestérol sanguin est réduit.

Conclusions. — 1° Les teneurs en cholestérol des capsules surrénales diminuent considérablement au cours de l'avitaminose C, alors que les acides gras ne présentent pas de variations sensibles.

2° Les taux du cholestérol du foie sont particulièrement constants, tandis que les acides gras subissent une très légère augmentation.

3° Chez les cobayes atteints de scorbut, le cholestérol et les acides gras de la rate s'abaissent un peu dans la période prémortelle.

4° Dans les reins, le cholestérol et les acides gras sont stables pendant toute l'évolution de la maladie.

1. G. Mouriquand et A. Leulier, *C. R. Acad. Sciences*, 181, 1925, p. 434.

2. Abraham (A.), *Klin. Wochschr.*, 7, 353-5, 1928.

CHAPITRE VI

Les destinées du fer au cours du scorbut expérimental.
Déterminations des teneurs en fer du sang, du foie et de la rate.

Nous avons vu, dans le premier chapitre, que l'autopsie des cobayes soumis au régime scorbutigène révèle la présence dans l'organisme de nombreuses hémorragies, hémorragies sous-cutanées, intra-musculaires, sous-périosées, viscérales et enfin intestinales. Il en résulte une anémie qui s'aggrave peu à peu et atteint un tel degré que les animaux meurent complètement épuisés.

Des foyers hémorragiques existent un peu partout; les gencives gonflées et douloureuses sont sanguinolentes, il en est de même de la moelle osseuse; la région de l'articulation du genou, la face externe de la jambe montrent des ecchymoses plus ou moins étendues suivant l'intensité de la maladie. Le foie, les reins, les capsules surrénales sont le siège d'hémorragies multiples. Enfin vers le vingtième jour, les cobayes présentent des troubles digestifs et, peu de temps après, des hémorragies intestinales plus ou moins intenses. L'organisme perd donc des quantités appréciables d'hémoglobine.

De plus, le sang s'éclaircit beaucoup au cours de l'avitaminose C; sa teinte qui, normalement, est rouge vermillon devient finalement rouge cerise.

Tous ces faits nous ont amenée à étudier, chez les

cobayes atteints de scorbut, le métabolisme du fer qui doit être modifié très profondément étant donné les altérations qui viennent d'être décrites.

Selon G. Mouriquand, A. Leulier et P. Michel (1), le taux du fer sanguin diminue chez les animaux soumis à un régime scorbutigène.

Désirant avoir quelques données supplémentaires sur la question, nous avons entrepris de nouvelles recherches (2) afin de déterminer, non seulement la teneur en fer du sang, mais aussi celle des organes qui jouent un rôle particulièrement important dans ce métabolisme, le foie et la rate.

Nous savons que le fer absorbé au niveau du duodénum est transporté précisément dans les organes précités, le foie, la rate et aussi dans la moelle osseuse, où se constituent des réserves de fer dont une partie est utilisée pour la synthèse des globules rouges, par la rate chez les fœtus et chez les très jeunes animaux et par la moelle osseuse chez les organismes adultes.

Une solution d'oxyhémoglobine soumise à la chaleur, se décompose en un noyau ferrugineux, l'hématine et en un protide incolore, la globine. Dans les mêmes conditions, une solution d'hémoglobine se dédouble en une matière colorante, l'hémochromogène et en globine. Enfin l'hématine traitée par des acides donne du fer et de l'hématoporphyrine qui est un pigment rouge dépourvu de toute trace de ce métal.

1. G. Mouriquand, A. Leulier et P. Michel, C. R. Ac. Sc., 180, 86, 1925.

2. Mme L. Randoin et Mlle A. Michaux, C. R. Acad. Sc., 185, 365, 1927.

L'hémoglobine se forme d'une manière constante dans l'organisme, non seulement pendant la croissance, mais aussi chez les sujets adultes car une assez grande quantité de cette substance est détruite puis transformée en bilirubine par les cellules du tissu réticulo-endothélial, et particulièrement par les cellules de la rate. Ces deux matières colorantes, l'hémoglobine et la bilirubine ont d'ailleurs un certain rapport au point de vue chimique puisqu'elles contiennent toutes deux les mêmes noyaux pyrroliques.

Tous les tissus renferment du fer lequel est surtout abondant dans les noyaux cellulaires où il intervient, peut-être, comme catalyseur dans les réactions chimiques de la cellule.

Le fer alimentaire qui est généralement ingéré sous la forme organique est minéralisé au moment de son absorption, puis il passe de nouveau à l'état de combinaison organique avant d'être entraîné dans la circulation générale, cette dernière transformation ayant lieu dans tous les tissus et particulièrement dans le foie et dans la rate. Il était donc intéressant d'étudier, au cours du scorbut expérimental, les réactions de ces organes qui ont une influence considérable dans le métabolisme du fer.

Nous avons réparti en trois lots, quatre-vingts cobayes environ, tous mâles et de poids moyens :

Dans le lot A, les cobayes ont reçu la ration naturelle.

Dans le lot B, les cobayes ont reçu le régime artificiel complet, à base de farine de haricots cuite.

Dans le lot C, les cobayes ont reçu le régime précédent privé uniquement de la vitamine antiscorbutique.

Les animaux des trois groupes ont d'abord été saignés par ponction cardiaque, puis tués, à des intervalles très courts, par section des carotides.

Les teneurs en fer du sang recueilli ont été déterminées suivant le procédé de G. Bertrand.

Technique de la méthode Bertrand pour le dosage du fer sanguin. — « Le fer est dosé à l'état de sel ferreux
« au moyen d'une solution titrée de permanganate de
« potassium.

« Pour doser le fer contenu dans le sang, on verse
« 3 à 5 cc. de celui-ci dans une capsule de porcelaine
« tarée que l'on pèse exactement. On chauffe, le sang
« coagule, et le caillot séché doucement est incinéré
« avec précaution à cause du boursofflement qui se
« produit au début. On termine la combustion du char-
« bon en projetant dans la capsule quelques cristaux de
« nitrate d'ammonium, et on reprend les cendres par
« quelques gouttes d'acide chlorhydrique concentré.

« On évapore à sec, on décompose les chlorures au
« moyen de quelques gouttes d'acide sulfurique et on
« chauffe jusqu'à dégagement de fumées blanches. On
« recommence encore une fois le traitement par l'acide
« sulfurique concentré, puis on redissout dans quelques
« centimètres cubes d'acide sulfurique à 10 %, on verse
« la solution dans un matras et on ajoute un gros grain

« de zinc fondu ou une lame de zinc pas trop mince et
« bien décapée. Le matras est fermé avec un bouchon
« muni d'un tube effilé. L'hydrogène qui se dégage
« réduit le sel ferrique en sel ferreux; après 15 à
« 30 minutes, la réduction est terminée, le liquide est
« devenu clair.

« On décante alors dans une fiole conique et on lave
« 3 fois avec un peu d'eau bouillie en évitant d'entraîner
« une seule parcelle de zinc. On filtre finalement avec
« une solution de permanganate de potassium à 0 gr.5
« par litre que l'on verse jusqu'à coloration rose per-
« sistante.

« La solution de permanganate peut être titrée faci-
« lement au moyen de l'alun de fer ammoniacal de
« formule $(\text{SO}^4)_2\text{Fe}^2 + \text{SO}^4(\text{NH}^4)_2 + 24 \text{H}^2\text{O}$. On pèse
« exactement 8 gr. 60 de ce sel que l'on introduit dans
« une fiole jaugée de un litre; on dissout dans un peu
« d'eau additionnée de quelques gouttes d'acide sulfu-
« rique, on complète jusqu'au trait de jauge avec de
« l'eau et on mélange bien. Pour effectuer le titrage, on
« mesure avec une pipette 10 cc. de cette solution qui
« renferme 1 milligramme de fer par centimètre cube.
« On les introduit dans un matras avec 1 cc. d'acide
« sulfurique et un fragment de grenaille de zinc, et on
« opère comme ci-dessus. »

D'après le tableau XXI, les cobayes soumis au régime naturel ont des teneurs en fer qui oscillent entre 41 mgr. 8 et 51 mgr. 5 pour 100 grammes de sang total. Elles sont sensiblement analogues à celles du sang humain.

TABLEAU XXI

TENEURS EN FER POUR 100 GR. DE SANG TOTAL.

Régime scorbutigène		Régime artificiel complet		Régime naturel
Jours	Teneurs en fer	Jours	Teneurs en fer	Teneurs en fer
11	56 mgr. 0	17	40 mgr. 7	48 mgr. 0
15	49 mgr. 0	17	46 mgr. 5	41 mgr. 8
17	53 mgr. 5	21	51 mgr. 2	48 mgr. 1
18	33 mgr. 0	25	44 mgr. 7	51 mgr. 5
21	34 mgr. 4	30	63 mgr. 0	
23	38 mgr. 7			
24	35 mgr. 2			
25	27 mgr. 1			
28	37 mgr. 0			
28	37 mgr. 9			
30	37 mgr. 6			
31	38 mgr. 3			

Les taux de fer déterminés dans le sang des animaux recevant le régime artificiel complet varient dans de plus grandes limites que ceux du lot précédent. La valeur minima est de 40 mgr. 7 alors que le maximum est de 63 mgr. pour 100 grammes de sang total.

Il existe d'ailleurs une différence notable entre la teneur en fer du régime naturel et celles du régime artificiel complet et du régime scorbutigène. En effet, pour 100 grammes de nourriture consommée, le poids du fer que contient chacune des deux dernières rations est

environ le double de celui que renferme le régime naturel.

Ainsi peut s'expliquer d'une part, le chiffre un peu fort de 63 mgr. trouvé chez des cobayes du deuxième lot qui absorbaient de grandes quantités du régime synthétique complet très riche en fer, et d'autre part, la diminution relativement peu importante que subissent les teneurs en fer sanguin des animaux scorbutiques, lesquels, comme nous avons eu l'occasion de le mentionner plus haut, mangent, jusqu'à la veille de leur mort, des quantités appréciables du régime scorbutigène. Le pourcentage du fer dans cette ration est de 5 mgr. alors qu'il n'atteint que 2 mgr. 7 dans le régime naturel.

Sauf le vingt-cinquième jour, où nous relevons un taux particulièrement bas, 27 mgr. 1, les chiffres obtenus à la fin de la maladie (du 28^e au 31^e jour) oscillent entre 37 et 38 mgr. La période au cours de laquelle le fer diminue le plus (33 mgr. et 27 mgr.) est celle où les hémorragies se développent et se généralisent dans toutes les régions ; il y a donc, à ce moment, une perte considérable d'hémoglobine qui se répercute sur la composition du sang.

Mais il semble que l'organisme tend à réagir, puisque, quelques jours avant la mort, les teneurs du fer sanguin se relèvent nettement tout en restant inférieures à la normale. Il est probable que le foie, la rate ou la moelle osseuse, où sont constitués des dépôts de fer, interviennent et provoquent cette légère hausse.

Les organes, foie et rate, prélevés immédiatement

après la mort, ont été traités suivant la méthode alloxantinique de Zizine (1).

Dosage du fer par la méthode alloxantinique de P. Zizine. — Cette méthode consiste à doser le fer au moyen de l'alloxantine, cette substance donnant avec les sels ferriques, en milieu sodique ou potassique, une coloration bleue (Denigès G., *L'alloxantine, réactif d'application très générale du ferricum. C. R. Ac. Sciences, 9 février 1925*).

« *Technique pour la détermination du fer dans le foie et dans la rate.* On prélève 1 gramme de foie frais ou
« 0 gr. 50 de rate fraîche que l'on met dans un tube en
« pyrex de 25 cm. de haut sur 2 cm. 5 de large avec
« 1 cc. d'acide sulfurique concentré et une perle de
« verre. On fait dissoudre le tissu au bain-marie.

« Le tube est alors chauffé sur un bec Bunsen, le
« tube étant dans une position inclinée, jusqu'à déshydratation complète et apparition de vapeurs blanches.
« On écarte le Bunsen et on laisse refroidir le tube
« pendant deux à trois minutes. On y verse ensuite en
« l'inclinant et en l'agitant 1 cc. de solution saturée de
« chlorate de potasse. Le liquide s'éclaircit notablement.
« On le chauffe de nouveau sur le Bunsen jusqu'à
« apparition de vapeurs blanches et nouveau brunissement. Le bec étant écarté, on laisse le tube se refroidir et on y verse toujours avec les mêmes précautions

1. Zizine (P.), Thèse de doctorat en médecine. Paris, 1925. Nous tenons à exprimer ici tous nos remerciements au docteur Zizine qui nous a donné des indications précieuses sur ce dosage avec la plus grande obligeance.

« 0 cc. 5 de solution chloratée. Nouvel éclaircissement
« du liquide, nouveau chauffage, et ainsi de suite. On
« continue par de nouvelles affusions de 0 cc. 3 jusqu'à
« ce que la liqueur soit décolorée même lorsqu'elle est
« surmontée de vapeurs blanches ; la destruction est
« alors terminée.

« Après cinq minutes de refroidissement, on verse
« dans le tube 3 cc. d'eau distillée avec précaution, puis
« goutte à goutte de la lessive de soude jusqu'à teinte
« franchement rouge jaunâtre, ce qui indique la forma-
« tion d'hydrate ferrique et l'alcalinité du milieu.

« Le tube étant saisi par une pince en bois, on le
« chauffe sur un Bunsen en l'agitant constamment jus-
« qu'à ébullition de son contenu. La soude libère l'am-
« moniaque qui se dégage par l'extrémité du tube et
« que l'on décèle au moyen d'une feuille de papier tour-
« nesol rouge humide qui bleuit ou de la pointe d'un
« agitateur imbibé de réactif de Nessler qui se colore
« en rouge brique. On maintient l'ébullition (en souf-
« flant à la fin de l'opération dans l'intérieur du tube à
« l'aide d'une pipette) jusqu'à disparition complète de
« l'ammoniaque.

« Enfin on ajoute 3 cc. d'eau distillée au liquide et
« on le neutralise par addition goutte à goutte d'acide
« sulfurique au dixième et en l'agitant. A un moment
« donné, il se produit une légère effervescence du liquide,
« on verse encore une goutte ou deux d'acide dilué et
« on vérifie sa réaction à l'aide de la pointe d'un agita-
« teur portée délicatement à sa surface et sur une feuille
« de tournesol bleue. Si on a dépassé la neutralité,

« on y reviendra par addition goutte à goutte de les-
« sive de soude diluée.

« La neutralité étant obtenue, on verse le liquide
« dans une éprouvette de 30 cc. On rince soigneusement
« le tube à plusieurs reprises avec de petites quantités
« d'eau distillée versées sur ses bords et que l'on
« ajoute au contenu de l'éprouvette. On s'arrête lorsque
« le liquide et les eaux de lavage atteignent 20 cc.

« D'autre part, dans une deuxième éprouvette sem-
« blable à la première, on verse 20 cc. de la solution
« étalon dont la préparation sera indiquée plus loin et
« qui renferme 0 mgr. 25 de fer.

« Dans chaque éprouvette on verse 10 cc. de la solu-
« tion d'alloxantine, on agite et après cinq minutes de
« contact on fait la comparaison colorimétrique.

« Calcul :

« La hauteur colorimétrique étant toujours e pour
« l'étalon et e' pour la liqueur provenant du tissu traité
« on a :

$$\text{« Fer du foie frais par kilogramme} = 0 \text{ gr. } 25 \times \frac{e}{e'}$$

$$\text{« Fer de la rate fraîche par kilogramme} = 0,50 \times \frac{e}{e'}$$

« Les organes étant recueillis à l'autopsie nous en
« extrayons le sang par le procédé suivant indiqué par
« Lapique. Un poids déterminé de ces organes est broyé
« au mortier avec du sable fin, on y ajoute quelques
« centimètres cubes d'eau légèrement ammoniacale
« qu'on décante; on renouvelle cette eau à plusieurs
« reprises jusqu'à ce qu'elle devienne incolore. Les eaux
« de lavage sont recueillies dans une éprouvette gra-
« duée. On en note le volume total, on agite et on filtre

« rapidement quelques centimètres cubes qui serviront
« à l'examen colorimétrique suivant :

« On admet que le fer du sang est sous la forme
« d'hémoglobine et que cette hémoglobine constitue
« pratiquement la totalité des principes colorants du
« sang. On admet, d'autre part que, pour une même
« espèce animale, le rapport entre la puissance colorimétrique du sang et sa teneur en fer est constant.
« C'est en partant de ces hypothèses que Lapicque avait
« fait un étalon coloré en verre auquel il comparait des
« dilutions de sang au cinquantième.

« Nous ne nous servons pas d'étalon en verre mais
« d'une solution glycinée d'hémoglobine à 50 %.
« Pour l'usage, nous diluons cette solution à 1 p. 100
« en y ajoutant quelques gouttes d'ammoniaque.

« Nous déterminons une fois pour toutes la teneur en
« fer d'une solution de sang équivalente colorimétrique-
« ment à cette dilution d'hémoglobine ; soit p cette
« teneur en fer, e l'épaisseur de la colonne liquide, on a :

$$e \times p = \text{constante.}$$

« On compare à ce liquide les eaux de lavage obtenues
« comme ci-dessus. Soit e' l'épaisseur de ce 2^e liquide
« à égalité de teinte et x sa teneur en fer, on a :

$$e \times p = e' X$$

$$\text{d'où } X = e \times \frac{p}{e'}$$

« On a, par ce moyen, le fer contenu dans l'organe
« analysé. En retranchant ce chiffre de celui obtenu en
« dosant le fer de l'organe non privé de sang, on obtient
« le fer intrinsèque ou cellulaire qui nous intéresse.

« Les solutions nécessaires pour effectuer ce dosage
« sont les suivantes :

« 1° L'acide sulfurique concentré.

« 2° L'acide sulfurique au dixième.

« 3° Une solution saturée de chlorate de potasse.

« 4° La lessive de soude pure.

« 5° La lessive de soude diluée à 10 %.

« On doit s'assurer bien entendu que ces solutions ne
« contiennent pas de fer.

« 6° Une solution d'alloxantine à 1 % dans de la soude
« à peu près normale. On obtient celle-ci en diluant de
« la lessive de soude pure avec de l'eau distillée dans
« la proportion de 14 à 15 cc. de lessive pour 100 cc. de
« volume total.

« 7° Une solution étalon de ferricum. On fait d'abord
« une solution étalon à 0 gr. 100 de ferricum par litre.
« Pour cela on met dans une capsule en porcelaine
« 0 gr. 100 de fil de clavecin pur, bien décapé qu'on fait
« dissoudre à chaud dans 4 cc. d'acide sulfurique et
« 50 cc. d'eau distillée. La solution terminée, on fait
« bouillir 15 minutes et on y verse goutte à goutte de
« la solution décimale de permanganate de potasse,
« jusqu'à teinte rose persistante. On laisse refroidir, on
« verse le liquide et les eaux de lavage dans un matras
« jaugé de 1 litre et on complète le volume avec de
« l'eau distillée. La solution étalon se fait en mettant,
« dans un matras de 1 litre, 125 cc. de la solution mère
« et en complétant le volume avec de l'eau distillée. 20 cc.
« de cette solution renferment 0 mgr. 25 de ferricum.»

Les teneurs en fer des foies prélevés chez les cobayes

soumis aux trois régimes différents sont groupés dans le tableau XXII.

Le foie des cobayes recevant le régime naturel a une teneur moyenne de 13 mgr. pour 100 grammes de poids frais, les valeurs extrêmes étant 10 mgr. 3 et 15 mgr. 8.

TABLEAU XXII

TENEURS DU FOIE EN FER.

Jours	Poids du foie	Fer du foie entier	Fer pour 100 gr. d'organe frais
-------	---------------	--------------------	------------------------------------

Régime naturel.

17 gr. 7379	2 mgr. 1	12 mgr. 0
22 gr. 6963	3 mgr. 2	14 mgr. 2
»	»	15 mgr. 0
»	»	10 mgr. 3
»	»	15 mgr. 8

Régime artificiel complet.

9	»	»	15 mgr. 2
11	19 gr. 7140	1 mgr. 18	5 mgr. 7
14	22 gr. 5170	1 mgr. 32	5 mgr. 9
18	24 gr. 9475	2 mgr. 04	8 mgr. 2
22	14 gr. 8140	1 mgr. 26	8 mgr. 5
26	28 gr. 5465	3 mgr. 16	11 mgr. 1
31	28 gr. 0548	1 mgr. 37	4 mgr. 9
32	29 gr. 1629	1 mgr. 66	5 mgr. 7

Régime scorbutigène.

9	24 gr. 9876	1 mgr. 47	5 mgr. 9
11	»	»	8 mgr. 7
14	25 gr. 7394	1 mgr. 31	5 mgr. 1
18	»	»	10 mgr. 0
22	18 gr. 144	0 mgr. 87	4 mgr. 8
25	»	»	7 mgr. 6
27	22 gr. 2207	0 mgr. 93	4 mgr. 2
30	»	»	3 mgr. 7
32	»	»	2 mgr. 5

Chez les cobayes soumis au régime artificiel complet, cette teneur est encore normale le neuvième jour, puis elle baisse et se maintient entre 5 et 8 mgr. dans les périodes suivantes, au cours des quelles nous devons pourtant signaler le chiffre normal 11 mgr. 1 obtenu le 26^e jour. Les teneurs que contiennent les organes entiers varient du simple au double, ceci étant le résultat des différences que présentent non seulement les pourcentages de fer, mais aussi les poids des foies étudiés.

Il est probable que le fer particulièrement abondant dans cette ration synthétique est moins bien assimilé par cette espèce animale, que celui du régime naturel.

Au cours de l'avitaminose C, le fer diminue considérablement dans le foie. Les taux de fer hépatique déterminés les trentième et trente-deuxième jours sont égaux à 3 mgr. 7 et 2 mgr. 5, le cinquième environ des pourcentages trouvés chez les normaux. Les réserves importantes de fer qui existent chez le cobaye nourri normalement sont donc rapidement épuisées lorsque le nouveau régime est totalement dépourvu de vitamine antiscorbutique.

Les quantités de fer que renferment les foies entiers sont, lorsque la maladie a suffisamment évolué, très inférieures à celles qui ont été obtenues chez les cobayes recevant soit le régime artificiel complet, soit le régime naturel.

Les dépôts ferrugineux que contient le foie sont probablement utilisés pour parer à l'appauvrissement du sang en hémoglobine qui est produit par les nombreuses hémorragies notées au cours du scorbut expérimental.

TABLEAU XXIII

TENEUR DE LA RATE EN FER.

Jours	Poids de la rate	Fer de la rate entière	Fer pour 100 gr. d'organe frais
-------	------------------	------------------------	------------------------------------

Régime naturel.

	0 gr. 4802	0 mgr. 22	46 mgr. 9
	0 gr. 6079	0 mgr. 57	95 mgr. 0
	0 gr. 4662	0 mgr. 37	80 mgr. 3
	»	»	45 mgr. 9
	»	»	56 mgr. 0
	»	»	47 mgr. 4

Régime artificiel complet.

9	0 gr. 5654	0 mgr. 40	72 mgr. 4
11	0 gr. 5747	0 mgr. 20	35 mgr. 8
14	0 gr. 5594	0 mgr. 17	31 mgr. 4
18	0 gr. 5874	0 mgr. 26	44 mgr. 3
22	0 gr. 8140	0 mgr. 19	24 mgr. 3
26	0 gr. 9758	0 mgr. 26	27 mgr. 3
26	0 gr. 7536	0 mgr. 24	32 mgr. 1
32	0 gr. 6607	0 mgr. 27	41 mgr. 2

Régime scorbutigène.

9	0 gr. 5038	0 mgr. 25	50 mgr. 1
11	»	»	38 mgr. 5
14	0 gr. 8103	0 mgr. 21	26 mgr. 3
18	»	»	62 mgr. 5
22	1 gr. 3391	0 mgr. 45	34 mgr. 7
25	»	»	31 mgr. 1
27	2 gr. 9179	1 mgr. 16	39 mgr. 9
28	1 gr. 9151	0 mgr. 72	38 mgr. 1
30	0 gr. 7409	0 mgr. 22	29 mgr. 9
32	1 gr. 6538	0 mgr. 50	30 mgr. 4

Dans le tableau XXIII sont groupés les résultats qui ont été recueillis dans nos recherches sur la rate.

Chez le cobaye normal, le fer de la rate varie beau-

coup plus que dans le foie, les pourcentages oscillant entre 47 et 95 milligrammes. Ceci explique les grandes différences que présentent entre elles les quantités de fer contenues dans l'organe entier (0 mgr.22, 0 mgr.57).

D'une façon générale, les pourcentages du fer dans la rate se maintiennent à un niveau plus bas chez les animaux soumis au régime artificiel complet.

Cependant, comme les rates des cobayes recevant cette ration ont des poids un peu supérieurs à ceux des rates prélevées chez les normaux, les teneurs en fer des organes entiers sont peu éloignées de celles qui ont été obtenues dans le premier lot.

A partir du onzième jour de régime scorbutigène, les pourcentages en fer de la rate sont voisins et même parfois, légèrement supérieurs à ceux du groupe précédent. Ce résultat, qui est surprenant au premier abord, peut cependant s'expliquer, car la rate serait pour certains physiologistes et en particulier pour P. Chevallier, un lieu de réserve non seulement pour le fer d'origine alimentaire, mais aussi pour celui qui provient de la destruction de l'hémoglobine par l'organisme.

Or les globules sanguins des animaux scorbutiques, dont le nombre est très inférieur, selon Mouriquand et Bertoye, à celui qui est trouvé chez les normaux, sont plus ou moins hémolysés comme nous le constaterons plus loin au cours de nos recherches sur la résistance globulaire. L'hémoglobine dissoute dans le plasma est éliminée par les reins, mais il ne serait pas impossible qu'une fraction de ce pigment soit détruite et que le fer libéré soit retenu par la rate.

Bien que les pourcentages en fer des rates prélevées chez les malades soient très inférieurs à ceux qui ont été déterminés chez les normaux, les poids de fer que renferment les organes totaux sont, chez les premiers, égaux ou supérieurs à ceux qui ont été trouvés chez les seconds, et ceci grâce à l'hypertrophie que présente la rate au cours de l'avitaminose C.

Conclusions. — 1° Le taux du fer sanguin diminue chez les cobayes atteints de scorbut.

2° Dans le foie, les teneurs en fer baissent considérablement au fur et à mesure que la maladie évolue.

3° Les résultats obtenus dans la rate sont assez difficiles à interpréter. Cependant, il ressort nettement des chiffres recueillis au cours des expériences que les rates entières des cobayes soumis au régime scorbutigène étant hypertrophiées contiennent des quantités de fer égales ou supérieures à celles des normaux.

CHAPITRE VII

Quelques altérations physiques du sang au cours de l'avitaminose C. — La coagulation du sang, étude de la calcémie, de la teneur en fibrinogène, du temps de saignement et de coagulation. — La fluidité du sang ; sa teneur en eau. — La résistance globulaire.

L'aspect du sang des animaux soumis à un régime scorbutigène est profondément modifié. Nous avons d'abord été particulièrement frappée par la teinte de ce liquide qui s'éclaircit progressivement au fur et à mesure que la maladie évolue ; ce fait s'explique d'ailleurs par l'appauvrissement en fer que nous avons constaté dans le chapitre précédent.

D'un autre côté, l'état hémorragique et généralisé que présentent les cobayes scorbutiques nous a fait émettre l'hypothèse suivant laquelle l'absence de vitamine C provoquerait un retard de la coagulation. Nous avons alors étudié ce phénomène en déterminant, d'une part, les teneurs en chaux et en fibrinogène du sang (1) et, d'autre part, les temps de saignement et de coagulation au cours de cette avitaminose.

Nous savons que la fibrine qui apparaît au moment de la coagulation, dérive d'un protide, le fibrinogène,

1. Mme L. Randoin et Mlle A. Michaux (*C. R. Soc. Biol.* 100, 11, 1929).

qui existe dans le plasma. D'après M. Doyon et P. Nolf, le foie intervient dans la production du fibrinogène.

La formation de la fibrine à partir du fibrinogène se fait par l'intervention d'une diastase, la thrombine. La présence de la thrombine dans le sang est étroitement liée à la coagulation, puisque cette diastase n'existe pas dans le sang circulant.

Les résultats, obtenus au cours de nombreux travaux et, en particulier au cours des recherches de Bordet et Delange ont montré que la thrombine est engendrée dans un processus où divers éléments ont des rôles plus ou moins importants ; ce sont les globules blancs et les plaquettes sanguines qui fournissent la cytozyme ; la sérozyme diastase du sérum, et enfin les sels de chaux du plasma.

D'après P. Nolf, les agents, dont la présence est indispensable pour qu'un sang coagule, se trouvent dans le plasma de toutes les espèces animales, le fibrinogène, le thrombogène ou plasmozyme, la thrombozyme ou cytozyme et les sels de chaux. Ces facteurs ainsi que l'action anticoagulante d'une substance qui provient du foie, l'antithrombosine hépatique contribuent à maintenir la forme stable sous laquelle le sang circule dans les vaisseaux, l'équilibre étant rompu par l'introduction de certaines substances dans cette humeur.

LA CALCÉMIE CHEZ LES COBAYES
ATTEINTS DE SCORBUT AIGU

Palladin et Ssawron (1) ayant déterminé le taux du sang en chaux au cours du scorbut ne remarquèrent pas de variations caractéristiques.

Le calcium sanguin est réduit selon Abraham (2).

Nous venons de voir dans quelle mesure, les sels de calcium interviennent dans le phénomène de la coagulation ; cependant l'intérêt que présente l'étude de la chaux ne se borne pas là, dans le cas très particulier de l'avitaminose C.

En effet, nous avons observé que les os et les dents des cobayes soumis au régime scorbutigène deviennent extrêmement fragiles. Fréquemment, à la fin de la maladie, les fémurs sont fracturés au niveau de la diaphyse.

G. Mouriquand, A. Leulier et P. Michel (3) ont dosé l'anhydride phosphorique et la chaux du tissu osseux (mâchoires et dents) ainsi que l'anhydride phosphorique des fémurs de cobayes scorbutiques. Les résultats obtenus ayant été comparés à ceux que ces auteurs avaient trouvés chez les normaux ont montré qu'il n'y a ni déphosphorisation, ni décalcification des os au cours du scorbut expérimental.

1. Palladin (A.) und Ssawron, 1924, *Beitrage zur Biochemie der avitaminosen*. IV. *Kalkausscheidung und Blutkalkbeim experimentellen Skorbit*. (*Bioch. Zeitsch.*, 153, 86-96).

2. Abraham (A.), *Klin Wochschr.*, 7, 353-5 (1928).

3. Mouriquand (G.), Leulier (A.) et Michel (P.). *C. R. Soc. de Biol.*, t. XCII, février 1925, n° 4.

Dans nos recherches sur la calcémie, nous avons fait des dosages de calcium dans le sang de cobayes soumis au régime scorbutigène, à différentes périodes. Ces déterminations ont été effectuées également dans le sang des animaux qui avaient reçu soit le régime naturel, soit le régime artificiel complet.

Le sang a été prélevé, généralement par ponction cardiaque, très rarement par section des carotides, les résultats étant d'ailleurs les mêmes quel que soit le mode de saignée employé.

Les dosages de calcium ont été faits dans le plasma selon la technique de Kramer et Tisdall (1), modifiée par Clark et J.-B. Collip (2).

Méthode de Tisdall pour la détermination du calcium dans le sérum. — On ajoute à 2 cc. de sérum limpide 2 cc. d'eau distillée et 1 cc. d'une solution d'oxalate d'ammonium à 4 %. On agite le mélange et on laisse le précipité se former pendant une demi-heure.

On centrifuge, on décante avec soin en essuyant les bords du tube avec un linge fin, et on ajoute 3 cc. d'ammoniaque à 2 %. Le tout, ayant été mélangé avec un agitateur terminé en pointe, est alors de nouveau centrifugé.

On décante et on essuie les bords du tube. Le précipité d'oxalate de calcium est alors dissous dans de

1. Kramer (B.) and Tisdall (F.-P.), *The direct quantitative determination of sodium, potassium, calcium and magnesium in small amounts of blood.* (*Journ. of Biol. Chem.*, 1921, 48, 223-232).

2. Clark (E.-P.) and Collip (J.-B.), *A study of the Tisdall method for the determination of blood serum calcium with a suggested modification.* (*Journ. of biolog. Chem.*, LXIII, 1925, 461).

l'acide sulfurique normal (2 cc. environ) et l'acide oxalique libéré est dosé par du permanganate de potassium à N/100 dans le bain-marie à 70-80°.

Il suffit de multiplier par 100 le nombre de centimètres-cubes de liqueur permanganique employés pour obtenir, en milligrammes, la teneur en calcium de 1 000 cc. de sérum.

Les réactifs qui sont utilisés pour ce dosage sont les suivants :

- 1° Une solution d'oxalate d'ammonium à 4 %;
- 2° Une solution d'ammoniaque à 2 %;
- 3° L'acide sulfurique normal ;
- 4° Une solution de permanganate de potassium centi-normale (à faire extemporanément).

Les chiffres recueillis au cours de cette étude sont groupés dans le tableau suivant :

TABLEAU XXIV

LES TENEURS EN CALCIUM POUR 1000 CMG. DE PLASMA.

Régime scorbutigène		Régime artificiel complet		Régime naturel
Jours	Teneurs en calcium	Jours	Teneurs en calcium	Teneurs en calcium
16	135 mgr. 0	16	133 mgr. 4	129 mgr. 4
18	130 mgr. 3	18	114 mgr. 4	134 mgr. 5
22	150 mgr. 4	22	141 mgr. 4	126 mgr. 9
24	116 mgr. 9	25	127 mgr. 4	116 mgr. 4
26	146 mgr. 0	31	130 mgr. 6	123 mgr. 4
26	117 mgr. 5			136 mgr. 9
30	125 mgr. 0			136 mgr. 5
30	143 mgr. 4			

Chez les cobayes normaux, les teneurs du plasma en calcium sont comprises entre 116 mgr. 4 et 136 mgr. 5. Des taux sensiblement égaux sont trouvés dans le plasma des animaux qui reçoivent le régime artificiel complet.

Pendant l'évolution du scorbut, les teneurs en calcium du plasma ne sont pas modifiées. Sauf le vingt-deuxième jour, où le chiffre obtenu est un peu fort, 150 mgr. 4, la calcémie ne s'écarte pas de la normale depuis le seizième jour jusqu'à la veille de la mort des animaux malades.

La teneur en fibrinogène du sang au cours de l'avitaminose C. — Une soixantaine de cobayes ont été répartis en trois groupes suivant le régime qui leur était destiné.

- A. 16 cobayes ont reçu le régime naturel;
- B. 14 cobayes ont reçu le régime artificiel complet;
- C. 28 cobayes ont reçu le régime scorbutigène.

Pour chaque détermination, nous avons sacrifié trois ou quatre animaux de chaque lot, afin que la quantité totale de sang prélevé par section des carotides soit suffisante.

Le sang recueilli a été traité suivant la méthode indiquée par Douris.

Dosage de la fibrine. « — On opère sur 30 à « 40 grammes de sang qu'on reçoit dans un vase à « précipité à ouverture étroite préalablement taré et « contenant un petit balai formé d'un brin d'osier

« divisé en plusieurs branches. On pèse de nouveau
« pour avoir le poids exact du sang.

« On bat celui-ci au moyen du balai d'osier pour
« amener la coagulation de la fibrine ; on jette alors le
« tout sur une toile fine placée au-dessus d'un enton-
« noir. On détache les fragments de fibrine adhérents
« au balai, on fait un nouet qu'on malaxe dans un cou-
« rant d'eau jusqu'à ce que toute la matière colorante
« soit éliminée.

« La fibrine recueillie avec soin est alors portée dans
« de l'alcool puis lavée à l'éther et séchée sur un verre
« de montre taré à 110° jusqu'à poids constant.

« Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau
ci-dessous. »

TABLEAU XXV

LES TENEURS EN FIBRINE POUR 1000 GR. DE SANG TOTAL.

Régime scorbutigène		Régime artificiel complet		Régime naturel
Jours	Teneurs en fibrine	Jours	Teneurs en fibrine	Teneurs en fibrine
16	2 gr. 52	17	1 gr. 75	2 gr. 51
16	3 gr. 43	23	2 gr. 12	2 gr. 70
24	2 gr. 80	25	2 gr. 54	3 gr. 19
25	3 gr. 34	30	2 gr. 77	2 gr. 50
28	3 gr. 91			2 gr. 93
28	4 gr. 63			
30	5 gr. 62			
30	5 gr. 91			
31	4 gr. 64			

Dans cette étude sur le fibrinogène du sang circulant, nous avons dosé cette substance à l'état de fibrine qui se forme au moment de la coagulation.

L'examen des chiffres recueillis révèle une assez grande stabilité de la teneur en fibrinogène du sang des cobayes soumis au régime naturel, la valeur moyenne du fibrine trouvée étant de 2 gr. 75 environ pour 1.000 gr. de sang total.

Chez les animaux du deuxième lot, qui ont reçu le régime artificiel complet, les taux de fibrine oscillent entre 1 gr. 75 et 2 gr. 77.

Mais le fibrinogène augmente très nettement au cours du scorbut expérimental. Deux dosages, ayant été faits dans deux mélanges différents de sangs prélevés sur des cobayes soumis au régime scorbutigène depuis 16 jours, ont montré que, pour les uns, la teneur en fibrine est encore normale à ce moment, tandis qu'elle s'élève déjà pour les autres.

Au fur et à mesure que la maladie évolue, les taux déterminés augmentent de plus en plus et atteignent, le 30^e jour, des valeurs voisines de 5 gr. 70.

Il y a peut-être un certain rapport entre cette élévation du fibrinogène et la présence si fréquente des fractures chez les animaux scorbutiques, car, d'après P. Govaert et J. de Harven (1) le fibrinogène augmente dans le plasma de malades ayant subi un traumatisme aseptique quelconque, une fracture du col du

1. P. Govaert et J. de Harven. Variations de la teneur du sang en fibrinogène après les traumatismes aseptiques et les interventions chirurgicales (*C. R. Soc. Biol.*, t. XCIC, n° 17, 1928).

fémur par exemple, ou une intervention chirurgicale bénigne non suivie d'infection.

La vitesse de coagulation du sang au cours de l'avitaminose C. — Nous avons étudié comparativement la coagulation d'une part, chez des cobayes normaux et, d'autre part, chez des animaux susceptibles de présenter des symptômes scorbutiques. La méthode employée pour ces déterminations est celle de R. Douris, mais le sang a été prélevé au cœur et non au doigt comme le préconise l'auteur, lorsqu'il s'agit d'un sujet humain.

« *Mesure de la rapidité de coagulation par le procédé de Douris.* — Sur deux lames de verre nettoyées à la potasse puis à l'alcool et à l'éther et bien séchées, on fait tomber une goutte de sang provenant de la piqûre du doigt en notant l'heure exacte.

« On les place sous une cloche de verre pour éviter l'évaporation trop rapide et on les examine de temps en temps. On note le moment où la goutte reste convexe sans tendance à se déformer quand on incline la lame ».

Les temps de coagulation ainsi mesurés, présentant entre eux des variations considérables, sont assez difficiles à interpréter. Cependant l'ensemble des résultats tend à montrer un retard de la coagulation chez les animaux carencés.

TABLEAU XXVI

TEMPS DE COAGULATION.

Régime scorbutigène		Régime naturel
19 ^e jour	4 minutes	5 m. $\frac{1}{2}$
22 ^e —	9 m. $\frac{1}{2}$	9 m. $\frac{1}{2}$
23 ^e —	33 m. $\frac{1}{2}$	18 minutes
25 ^e —	15 minutes	11 minutes
30 ^e —	37 minutes	10 minutes
33 ^e —	12 minutes	

Les temps de saignement des cobayes soumis, au régime scorbutigène. — Espérant obtenir des renseignements complémentaires sur la coagulation, nous avons recherché si les temps de saignement que présentent les cobayes atteints de scorbut sont ou non modifiés.

Comme précédemment, nous avons opéré comparativement sur les animaux malades et sur les normaux en utilisant la technique du Dukes.

« *Méthode de Dukes pour la détermination du temps de saignement.* — Faire au lobule de l'oreille avec une lancette, une incision de 1 millimètre d'étendue de façon que l'hémorragie qui en résulte donne en un demi-minute une tache d'un centimètre de largeur sur une bande de papier buvard blanc. Toutes les demi-minutes, appliquer le papier buvard sur la petite incision et fixer le moment où l'hémorragie cesse. En comptant le nombre de taches, on en déduira aisément la durée du saignement.

TABLEAU XXVII

TEMPS DE SAIGNEMENT.

Régime scorbutigène		Régime naturel
19 ^e jour	4 m. $\frac{1}{2}$	9 minutes
22 ^e —	4 m. $\frac{1}{2}$	5 minutes
23 ^e —	1 minute	17 minutes
25 ^e —	4 m. $\frac{1}{2}$	10 minutes
29 ^e —	5 minutes	5 minutes
30 ^e —	13 m. (suintement)	10 minutes
33 ^e —	0 minute	

Les animaux malades montrant déjà vers le vingtième jour un degré d'anémie assez prononcé, nous avons dû inciser le lobe de l'oreille sur une longueur de 4 millimètres au moins afin de provoquer un écoulement sanguin suffisant. D'ailleurs, grâce à l'affaiblissement progressif et rapide des cobayes, l'hémorragie ainsi déterminée n'est bientôt plus que le suintement d'un liquide à peine teinté qui disparaît complètement le trente troisième jour de régime scorbutigène.

Ici encore les résultats trouvés manquent de précision. Il est bien certain que les saignements observés dans les deux groupes de cobayes ne se font pas du tout dans les mêmes conditions. Alors que chez les normaux, les taches obtenues sont larges et bien colorées, elles sont petites et de plus en plus pâles chez les scorbutiques. Ces mesures donnent plutôt des indications sur l'état anémique des sujets étudiés que sur la coagulation du sang.

D'une façon générale, les temps de saignement déterminés chez des cobayes privés de vitamine antiscorbutique sont très inférieurs à ceux qui furent mesurés chez les normaux ; il a même été impossible de recueillir la moindre goutte de sang chez des animaux soumis au régime scorbutigène depuis trente-trois jours.

La teneur en eau du sang total. — Une autre modification que présente le sang des cobayes atteints de scorbut est une augmentation très nette de sa fluidité. Les nombreuses saignées que nous avons eu l'occasion de faire nous ont permis de comparer à ce point de vue les sangs prélevés chez les normaux et chez les malades.

G. Mouriquand, A. Leulier et P. Michel (1) ayant étudié en 1923 les altérations du sang au cours de cette affection ont trouvé que la teneur en eau ne varié pas sensiblement.

Les pourcentages du sang en eau que nous avons déterminés (2) au cours du scorbut aigu à évolution brutale, provoqué chez des cobayes consommant le régime de Mme L. Randoïn et Lomba ont été comparés aux teneurs que renferment le sang total des animaux soumis soit au régime artificiel complet, soit au régime naturel.

Les chiffres recueillis au cours de ces recherches sont groupés dans le tableau suivant :

1. Mouriquand (G), Leulier (A) et Michel (P). (C. R. Acad. Sc., 180, 86, 1925).

2. Mme L. Randoïn et Mlle A. Michaux. (C. R. Acad. Sc., 188, 729, 1929).

TABLEAU XXVIII

LES TENEURS EN EAU POUR 100 GR. DE SANG FRAIS.

Régime scorbutigène		Régime artificiel complet		Régime naturel
Jours	Teneurs en eau	Jours	Teneurs en eau	Teneurs en eau
12	81 gr. 26	13	80 gr. 30	82 gr. 85
13	80 gr. 75	17	81 gr. 52	80 gr. 38
17	80 gr. 64	21	82 gr. 58	80 gr. 91
21	84 gr. 49	24	81 gr. 48	80 gr. 58
24	87 gr. 12	28	82 gr. 77	81 gr. 90
27	87 gr. 68	32	80 gr. 18	
28	91 gr. 23			
33	90 gr. 81			

Les résultats obtenus montrent que les pourcentages en eau du sang des normaux et des animaux recevant le régime artificiel complet sont compris entre 80 gr. 18 et 82 gr. 77.

Chez les cobayes carencés, les quantités d'eau que renferme le sang sont en progression croissante à partir du 21^e jour de régime jusqu'à la mort, ces teneurs atteignant à ce moment 91 gr. environ pour 100 grammes de sang frais.

Au cours du scorbut expérimental, la teneur en eau du sang total subit donc une élévation notable.

La résistance globulaire. — Le sérum des cobayes privés de vitamine antiscorbutique étant d'une teinte plus ou moins rosée et, d'autre part, la présence de l'hémoglobine dans les urines de ces animaux étant toujours

décélée pendant l'évolution de la maladie prouvent nettement qu'il y a hémolyse des globules sanguins.

In vitro les hématies de mammifères normaux commencent à abandonner une partie de leur pigment lorsqu'elles se trouvent dans une solution de chlorure de sodium de titre inférieur à 6‰, l'hémolyse totale étant observée lorsque les concentrations des solutions salées sont comprises entre 3 et 4 ‰. Dans ce dernier cas, les globules dépourvus de toute trace d'hémoglobine deviennent incolores.

Nous avons mesuré la résistance globulaire chez les animaux scorbutiques et les résultats obtenus au cours de ces recherches ont été comparés à ceux qui ont été déterminés chez les cobayes recevant soit le régime artificiel complet, soit le régime naturel.

Les saignées ont été généralement faites au cœur par ponction ; le sang recueilli a été traité selon la méthode des hématies déplasmatisées de Widal et Abrami.

Mesure de la résistance globulaire par la méthode des hématies déplasmatisées de Widal et Abrami.

« Le sang recueilli est immédiatement mêlé à la solution suivante qui en empêche la coagulation :

Oxalate de potassium.....	0 gr.28
Chlorure de sodium.....	0 gr.45
Eau distillée.....	100 grammes.

« On centrifuge, on jette le liquide que l'on remplace par de l'eau salée à 9 pour 1 000. On agite, on centrifuge de nouveau. On recommence le même lavage.

« Le culot de globules obtenu est émulsionné dans une
« petite quantité de l'eau salée : c'est avec cette émulsion qui ne renferme plus de plasma que l'on recherche
« la résistance selon la technique suivante :

« Mettez une vingtaine de petits tubes dans un porte-tubes. Les tubes doivent être très propres et rigoureusement secs.

« Dans le premier tube, faites tomber 18 gouttes de la
« solution de chlorure de sodium à 9 pour 1.000 ; dans
« le deuxième, 17 gouttes, etc., en diminuant d'une
« goutte chaque fois, de telle sorte que le dix-huitième
« tube en contienne une seule.

« Ceci fait, avec la même pipette (ou seringue) soigneusement lavée, ou avec une autre qui donne des
« gouttes de même volume, mettez dans chaque tube des
« gouttes d'eau distillée en progression inverse pour
« que le total soit de 18 gouttes par tube. Si on est
« parti d'une solution de chlorure de sodium dont le
« titre est rigoureusement 9 pour 1.000, on a obtenu des
« solutions progressivement décroissantes dont le titre
« est facile à calculer (de 9 pour 1.000 à 0).

« Agitez légèrement chaque tube pour que le mélange
« se fasse. Dans chacun d'eux faites tomber une goutte
« de l'émulsion des hématies. Mêlez aussitôt, attendre
« dix minutes et centrifuger les tubes en ayant soin de
« ne pas déranger leurs places respectives dans le porte-tubes (numéroter les tubes au besoin). Sans centrifugeur, il est nécessaire d'attendre au moins une heure
« pour que les globules se soient déposés.

« Le liquide incolore pour les premiers tubes pré-

« sente une teinte de plus en plus intense et devient
« franchement rouge dans les derniers tubes. Il suffira
« de voir, pour être exactement renseigné sur la résis-
« tance globulaire, quel est le tube dans lequel l'hémo-
« lyse commence et quel est, d'autre part, le premier de
« ceux dans lequel l'hémolyse est totale (plus qu'un
« culot de globules blancs dans le fond du tube) et de
« noter le titre de la solution qu'ils contiennent. »

L'examen des résultats groupés dans le tableau XXIX montre que, chez les normaux, la résistance globulaire moyenne s'étend entre les solutions salées dont les titres respectifs sont 4, 5 et 3 pour 1.000.

D'une façon générale, la résistance est légèrement modifiée chez les cobayes soumis au régime artificiel complet, le début de l'hémolyse se faisant dans la solution concentrée à 3 pour 1.000, alors que l'hémolyse totale est observée dans les solutions à 2, 5 ou à 2 pour 1.000.

Au cours du scorbut expérimental, les résultats les plus disparates ont été obtenus. Ou bien l'hémolyse commence dans des solutions très concentrées à 6 ‰, le onzième jour, par exemple, ou bien, et ce sont les cas les plus fréquents, l'hémolyse totale a lieu dans des solutions très diluées par rapport à ce qui se passe chez les normaux. Le désordre grandit encore le 30^e jour où la résistance diminue beaucoup puisque les globules abandonnent déjà de l'hémoglobine dans la solution à 6,5 ‰. mais où, d'autre part, l'hémolyse n'est complète que dans la solution titrée à 0,5 ‰.

TABLEAU XXIX

LA RÉSISTANCE GLOBULAIRE.

Régime naturel.

La résistance s'étend de :

4,5 à 3,0
5,5 à 2,5
4,5 à 3,0
4,0 à 2,5
4,5 à 3,0
5,0 à 3,0

Régime artificiel complet.

Jours	La résistance s'étend de :
17	5,0 à 2,0
21	5,0 à 2,5
25	5,0 à 2,0
30	5,5 à 3,0
31	4,0 à 2,5

Régime scorbutigène.

Jours	La résistance s'étend de :
11	6,0 à 3,0
15	4,5 à 3,0
15	5,0 à 2,0
18	5,0 à 2,0
21	5,0 à 2,5
25	4,5 à 1,0
26	4,5 à 1,0
29	5,0 à 1,5
30	6,5 à 0,5

Les modifications physiques ou chimiques que subit le sang dans cette maladie sont donc de deux ordres : les unes favorisant l'hémolyse des globules, les autres retardant l'accomplissement total de ce phénomène.

Les globules sanguins sont hémolysés par un grand nombre de substances dont les plus importantes sont

les hémolysines, les diastases, la bile, les sels ammoniacaux, les alcalis, les acides dilués, les alcools, l'éther et enfin l'urée et l'eau. Or nous venons de constater que les teneurs du sang en urée et en eau s'élèvent notablement au cours du scorbut. Il est possible que ces augmentations soient responsables en partie de l'hémolyse constatée.

Mais les résultats mentionnés plus haut font supposer, en outre, l'intervention particulièrement efficace, dans la période prémortelle, de facteurs qui entravent la décoloration complète de certains globules sanguins.

Conclusions. — 1° Les teneurs du plasma en calcium ne varient pas au cours du scorbut expérimental. Elles sont généralement comparables à celles qui ont été déterminées soit chez les cobayes soumis au régime artificiel complet, soit chez les normaux.

2° Au contraire, le fibrinogène s'élève notablement chez les cobayes privés de vitamine antiscorbutique. Alors que les poids de fibrine coagulée oscillent chez les animaux des deux autres lots entre 1 gr. 75 et 3 gr. 19 pour 1.000 cc. de sang total, ils atteignent, chez les carencés, 5 gr. 91 le trentième jour de régime scorbutigène.

3° Les pourcentages en eau sont particulièrement constants dans le sang des cobayes recevant le régime naturel ou le régime artificiel complet ; ils ne varient qu'entre des limites étroites : 80 gr. 18 et 82 gr. 77. A partir du vingt et unième jour de régime scorbutigène, les

teneurs en eau s'accroissent progressivement jusqu'à la mort des animaux, les valeurs maximum obtenues le vingt-huitième et le trente-troisième jour étant de 91 gr. 23 et 90 gr. 81.

4° Les mesures de résistance globulaire montrent que les hématies des cobayes scorbutiques subissent des modifications importantes à ce point de vue. Tandis que le début de l'hémolyse se fait dans des solutions salées plus concentrées que chez les normaux, l'hémolyse totale n'a lieu que dans des solutions extrêmement diluées.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES.

Il est intéressant de remarquer que le scorbut expérimental qui ébranle si profondément l'organisme ne présente, en somme, au point de vue du métabolisme que des modifications assez restreintes.

Alors, que pendant l'évolution de la maladie nous avons observé de nombreux symptômes qui deviennent rapidement très graves et affectent différents systèmes de l'organisme, appareils digestif, osseux, et circulatoire, les troubles du métabolisme que nous avons étudiés apparaissent généralement plus tard, les constituants des humeurs et des organes ne variant quantitativement que chez les animaux qui sont soumis à ce déséquilibre alimentaire pendant un certain temps.

1° La plupart des organes montrent des altérations plus ou moins caractéristiques. Presque tous sont hémorragiques et congestionnés; mais seuls, le poids des capsules surrénales et surtout celui de la rate augmentent dans des proportions assez notables.

2° Sauf pour la rate, où le pourcentage en eau s'élève très légèrement à la fin de la maladie, les teneurs en eau déterminées dans les autres viscères étudiés sont normales.

3° Les recherches faites sur le métabolisme des protides montrent que la teneur du sérum en albumines totales (sérine et globuline) ne subit pas de modifications sensibles; mais des quantités assez importantes d'albumines ayant été trouvées dans les urines prouvent que les animaux scorbutiques ont une affection rénale.

Nous avons constaté, d'autre part, une forte augmentation du taux de l'urée sanguine qui est vraisemblablement provoquée par la diminution du poids de l'urée urinaire éliminée en 24 heures.

4° Tandis que les teneurs en sucre libre et en sucre protéidique ne varient pas sensiblement, le glycogène hépatique et le glycogène musculaire s'abaissent très nettement.

5° L'étude des teneurs en lipides de différents organes indique que le cholestérol diminue beaucoup dans les capsules surrénales et légèrement dans la rate. Il est particulièrement stable dans le foie et dans les reins.

Les acides gras ne varient pas sensiblement dans les capsules surrénales et dans les reins, tandis qu'ils tendent à s'élever un peu dans le foie et qu'ils s'abaissent légèrement dans la rate.

6° Le sang et surtout le foie s'appauvrissent considérablement en fer, tandis que les poids de fer que renferment les rates entières hypertrophiées des cobayes scorbutiques sont égaux ou supérieurs à ceux que contiennent ces organes chez les normaux.

7° Les teneurs du plasma en chaux sont voisines de celles qui ont été trouvées chez les normaux.

8° On observe une augmentation progressive du fibrinogène au cours du scorbut expérimental.

9° Les déterminations des pourcentages en eau du sang total montrent que cette substance s'élève de 9 jusqu'à 10 pour 100 dans le sang des animaux privés de vitamine antiscorbutique.

10° La résistance des globules sanguins est extrêmement modifiée chez les cobayes scorbutiques.

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAHAM (A.). — 1928. Biochemistry of scurvy (Klin. Wochschr., J., 353-5).
- BACHSTROM (J. F.). — 1734. Observationes circa scorbutum, eiusque indolem causas, signa et curam. Lugduni Batavorum (Leyde).
- BAGINSKY. — 1897. Démonstration von anatomischen Präparaten eines Falles von Barlow'sche krankheit (*Berliner Klin. Wochenschrift*).
- BARLOW (Th.). — 1883. On cases described as scurvy, rickets, etc.. (*Med. Chirur. Transactions*, 159). Article « Scorbut infantile » (*Traité des maladies de l'enfance de Grancher, Comby et Marfan*, t. II, 173).
- 1894. Infantile scurvy (*Brit. Med. Journ.*, 1065-1066, 1109-1110).
- BAUMAN (L.) and HOWARD (C.). — 1917. The minéral metabolism of experimental scurvy in the guinea-pig (*Am. Journ. Med. Sc.* 153, 650).
- BESSESEN (D. H.). — 1922. Changes in organ weights of the guinea-pig during experimental scurvy (*Amér. Journ. Physiol.*, 245-256).
- BEZSSONOFF (N.). — 1920. La valeur antiscorbutique de la pomme de terre crue intacte et des produits obtenus par broyage à la presse hydraulique (*Bull. Soc. Sc. Hyg. Aliment.*, 8, 622-637).

- BEZSSONOFF (N.). — 1925. Quelques données sur la nature du facteur antiscorbutique dite vitamine C (*C. R. Acad. Sc.*, 180, 970).
- BROUWER (E.). — 1927. The chemical composition of bones of scorbutic guinea-pigs (*Biochem Z.*, 190, 402-10).
- CAREY (W. C.) and HAUGE (S. M.). — 1925. Présence of the antiscorbutic substance in the livers of chickens fed on a scorbutic diets (*Journ. Biol. chem*, 63, 115-122).
- CARIDROIT (F.). — 1924. Variation de l'excrétion azotée (azote total urinaire) au cours du scorbut expérimental (*C. R. Soc. Biol.*, 90, 1379).
- CHAHOVITCH (X.). — 1926. Energetic métabolism in the course of expérimental scurvy. Study of the métabolism quotient (*C. R. Acad. Sc.*, 182, 1406-8).
- CHEADLE. — 1878. Clin lectures on three cases of scurvy supervening on rickets in young children (*The Lancet*, 16 novembre).
- 1879. Rickets; defective diet; développement of scurvy, etc., etc. (*British. med. Journ.*, 987).
- 1882 (Osteal or periostal cachexie and scurvy (*The Lancet*, 15 juillet).
- CHICK (H.) and HUME (E. M.). — 1917. The distribution among foodstuffs of the substance required for preventing of beriberi and scurvy (*Journ. Roy. Army. Med. corps*, 29, 121-159).
- CHICK (H.) HUME (E. M.) and SKELTON (R. E.). — 1918. The antiscorbutic value of cow's mik (*Bioch. Journ.*, 12, 135-153).
- 1918. The relative content of antiscorbutic principle in limes and lemons (*Lancet*, 11, 735).
- CLARK (E. P.) and COLLIP (J. B.). — 1925. A study of the Tisdall method for the détermination of blood serum

- calcium with a suggested modification (*Journ. of biol. chem.*, 63, 461).
- COHEN (B.). — 1918. Observations on the production of experimental scurvy in the guinea-pig (*Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 15, 102).
- COHEN (B.) and GIVENS (M. H.). — 1918 the antiscorbutic property of desiccated and cocked vegetables (*Journ. Biol.*, 36, 127-145).
- COHEN (B.) and MENDEL (L. B.). — 1918. Experimental scurvy of the guinea-pig in relation to the diet (*Journ. Biol. chem.*, 35, 425-453).
- DELF (T. M.) and TOZER (E. M.). — 1918. The antiscorbutic value of cabbage. I The antiscorbutic and growth promoting properties of raw and heated cabbage on the histological diagnosis of experimental scurvy (*Bioch. Journ.*, 12, 416-447).
- DRUMMOND (J. C.). — 1918. A study of the water-soluble accessory growth promoting substance. II Its influence upon the nutrition and nitrogen.
- DUTCHER (R. A.), HARSHAW (H. M.) and HALL (J. S.). — 1921. Vitamin studies, VIII. The effect of heat and oxydation upon the antiscorbutic vitamin (*Journ. Biol. Chem.*, 47, 483-488).
- DUTCHER (R. A.), PIERSON (E. M.) and BIESTER (A.). — 1920. Vitamin studies. V. The antiscorbutic properties of raw beef. (*Journ. Biol. Chem.*, 42, 301-310).
- EDDY (W. H.) SHELLOW (E.) and PEASE (R. A.). — 1922. The effect of cooking upon the antiscorbutic vitamin in cabbage (*Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 19, 155).
- EULER (H. V.) and MYRBACK (K.). — 1925. Phosphate and calcium content of the blood of guinea-pigs and rats

- during varying administration of C and A vitamins (*Z. Physiol. Chem.*, 148, 180-96).
- FINDLAY (G. M.). — 1921. The blood and blood vessels in guinea-pig scurvy (*Journ. Path. Bact.*, 24, 446-453).
- FRAENKEL (S.) und HAGER (J.). — 1921. Über vitamine. II Mitt. Über gärbeschleunigung durch Extrakte tierischer Organe (*Bioch. Zeitsch.*, 126, 189-226).
- FREISE (E.). — 1914. Alkoholextrakt aus vegetabilien als tragbarbowheilender Stoffe (*Monats. kinderheilk*, 13, 424-430).
- FREUDENBERG (E.). — 1914. Beitrag zur Frage des Barlow Schutzstoffes (*Monats. kinderheilk*, 13, 141).
- FUNK (C.). — 1912. The etiology of the deficiency diseases (*Journ Physiol.*, 20, 341-365).
- 1914. Die Vitamine-Ihre Bedeutung für die Physiologie und Pathologie mit besonderes Berücksichtigung der avitaminosen (Beriberi, Skorbut, Pellagra, Rachitis) — Wiesbaden, The vitamins, *traduction anglaise de la 2^e édition par Dubin*, p. 502, 1922, Baltimore, Williams et Wilkins).
- 1916. The nature of the disease due to the exclusive diet of oats in the guinea-pigs and rabbits (*Journ. Biol. Chem.*, 25, 409-416).
- 1916. What is a vitamin and vitamins, a new factor in nutrition (*Journ. Am. Med. Assoc.*, 66, 1650).
- GIVENS (M. H.) and COHEN (B.). — 1918. The antiscorbutic properties of dessicated and cooked vegetables (*Journ. Biol. Chem.*, 36, 127-145).
- GOVAERT (P.) et DE HARDEN (J.). — 1928. Variations de la teneur du sang en fibrinogène après les traumatismes aseptiques et les interventions chirurgicales (*C. R. Soc. Biol.*, 99, n° 17).

- HARDEN (A.) and ZILVA (S. S.). — 1918. Antiscorbutic factor in lemon juice (*Bioch. Journ.*, 12, 259-269).
- 1918. Note on the etiology of scurvy in guinea-pigs (*Bioch. Journ.*, 12, 270-274).
- HART (E. B.), STEENBOCK (H.) and ELLIS (N. R.). — 1920. Influence of diet on the antiscorbutic potency of milk (*Journ. Biol. Chem.*, 42, 383-396).
- HART (E. B.), STEENBOCK (H.) and LEFKOVSKY (S.). — 1922. The antiscorbutic vitamin. A study of its solubility from dessicated orange juice (*Journ. Biol. Chem.*, 52, 240-250).
- HESS (A. F.). — 1916. The therapeutic effect of wheat embryo and of yeast in infantile scurvy (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 13, 145; voir aussi *Am. Journ. Diseases childr.*, 1917, 13, 98).
- HESS (A. F.) and FISCH. — 1914. *Americ. Journ. of diseases of children*, décembre.
- HESS (A. F.) and UNGER (L. J.). — 1918. The scurvy of guinea-pigs. I. The experimental dietary (*Journ. Biol. Chem.* 35, 479-486.)
- 1918. The scurvy of guinea-pigs. Expériences on the effect of addition of fruits and vegetables to the dietary (*Journ. Biol. Chem.*, 35, 487-496).
- 1918. Experiments on the scurvy of guinea-pigs. (*Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 15, 82).
- 1919. Factors affecting the antiscorbutic value of food (*Am. Jour. Diseases childr.*, 17, 221).
- 1919. The scurvy of the guinea-pigs. The effect of age, heat, and reaction upon antiscorbutic food (*Jour. Biol. Chem.*, 38, 293-304).
- HOLST (A.), AXEL and FROLICH (T.). — 1907. Experimental

- studies relating to ship beriberi and scurvy (*J. of Hyg.*, 7, 634).
- HOLST (A.) und FROLICH (T.). — 1912. Ueber experimentellen Skorbut (*Zeitschr. hyg. Infekt.*, 72, 1-20).
- 1913. Experimentellen skorbut. Weitere Untersuchungen über die konservierung und extraktion der spezifischen Bestandteile der antiskorbutischen Nahrungsmittel (*Zeitschr. Hyg. Infekt.*, 75, 334-344).
- 1920. On the preservation of the antiscorbutic properties of cabbage by drying (*Journ. Trop. Med. and Hyg.*, 23, 261-263).
- HOWARD (C.) and INGVALDSEN (F.). — 1917. The mineral metabolism of experimental scurvy of the monkey (*Bull. John Hopkins Hosp.*, 28, 222-225).
- JACKSON (L. H.) and MOODY (A. M.). — 1916. Bacteriological studies on experimental scurvy in guinea-pigs (*Journ. Inf. Diseases*, 19, 511-514).
- JACKSON (L. H.) and MOORE (J. J.). — 1916. Studies on experimental scurvy in guinea-pigs (*Journ. Inf. Diseases*, 19, 478-510).
- KARR (W. G.) and LEWIS (H. B.). — 1917. The phenol excretion of guinea-pigs maintained on an exclusive oat diet (*Am. Journ. Phys.*, 44, 586-590).
- KRAMER (B.) and TISDALL (F. P.). — 1921. The direct quantitative determination of sodium, potassium, calcium and magnésium in small amounts of blood (*Journ. of biol. chem.*, 48, 223-232).
- KRAMER (J. G. H.). — 1920. *Medicina castrensis*.
- LA MER (V. K.) and CAMPBELL (H. L.). — 1920. Changes in organ weight produced by diets deficient in antiscorbutic vitamin (*Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 18, 32).
- LENOBLE. — 1904. *La clinique infantile*, n° 3.

- LEPPER (E. H.) and ZILVA (S. S.). — 1925. The bicarbonate of the plasma and the hydrogen ion concentration of the blood of guinea-pig suffering from scurvy (*Bioch. Journ.*, 19, 581-588).
- LEWIS (H. B.). — 1919. The antiscorbutic value of Banana (*Journ. Biol. chem.*, 40, 91-101).
- LEWIS (H. B.) and KARR (W. G.). — 1916. Changes in the urea content of the blood and tissues of guinea-pigs maintained on an exclusive oat diet (*Journ. Biol. Chem.*, 28, 17-25).
- LIND (J.). — 1757. A treatise on scurvy (London 2nd Edit.)
- LINDSAY (B. L.) and MEDES (G.). — 1926. Histological changes in the testis of the guinea-pig during scurvy and inanition (*Am. J. Anat.* 37, 213, 36).
- LOMBA (J.-L.). — 1923. Modifications pondérales des organes chez le cobaye au cours de l'avitaminose C (*C. R. Acad. Sc.*, 178, 1752).
- MAYER (A.) et SCHAFFER (G.). — 1913. Recherches sur la teneur des tissus en lipoides (*Journ. Phys. et Path. Gén.*, 15, 510-524).
- MC CARRISON (R.). — 1919. IV. Influence of a scorbutic diet on suprarenals (*Indian. Journ. Med. Research*, 7, 188-194; id., *British. Med. Journ.*, 1919, 1, 200).
- 1919. V. Histopathology (*Indian. Journ. Med. Research*, 7, 269-278).
- 1919. VI. Influence of scorbutic diet on bladder (*Indian. Journ. Med. Research*, 279-282).
- 1920. X. The effects of some food deficiencies and excesses on the thyroid gland (*Indian. Journ. Med. Research* 7, 623-648).
- 1920. The influence of deficient and ill balanced die-

- taries in favouring the development of gastro-intestinal infections (*Indian. Journ. Med. Research. Spec. Indian Congr. Numb.*).
- 1920. The effects of deficiency dietaries on monkeys (*British. Med. Journ.*, 1, 236-249).
- 1920. Deficiency Diseases with special reference to gastro-intestinal disorders (*British. Med. Journ.*, 1, 822-826).
- 1922. Faulty food in relation to gastro-intestinal disorders (*Journ. Amer. Med. Assoc.*, 78, 1-8).
- MC CLENDON (J. F.), COLE (W. C.) ENGSTRAND (O.) and MIDLEKAUF (J. E.). — 1919. The effect of malt and malt extracts on scurvy and on the alkaline reserve of the blood (*Journ. Biol. Chem.*, 40, 243-258).
- MC COLLUM (E. V.). — 1920. Problèmes de nutrition (*Milk Dehler*, pp. 9, 18, 20, 22, 24).
- MC COLLUM (E. V.) and PITZ (W.). — 1917. The vitamin hypothesis and deficiency diseases. A study of experimental scurvy (*Journ. Biol. Chem.*, 31, 229-254).
- MEDES (C.). — 1926. Germinal epithelium of guinea-pig during early stages of scurvy (*Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 23, 294).
- MICHAUX (Mlle A.). — 1929. Les albumines totales (sérum-albumine ou sérine et sérum-globuline) du sérum des cobayes atteints de scorbut. — La présence d'albumine et d'hémoglobine dans les urines de ces animaux à la fin de la maladie (*C. R. Acad. Sc.*, 188, 582).
- MORGEN (A.) und BEGER (C.). — 1915. Ueber den schädlichen auf einer sän revergiftung Zurückführenden. Einflusseiner ausschliesslich Haferfütterung (*Zeitsch. Physiol. Chem.*, 94, 324-336).

MOURIQUAND (G.) et LEULIER (A.). — 1925. Avitaminose C (avec ou sans tuberculose) et cholestérine du sang et des surrénales (*C. R. Acad. Sc.*, 181, 434).

— 1925. Sur la teneur en cholestérine de quelques organes de cobayes soumis au régime scorbutigène (*C. R. Soc. Biol.*, 93, 1314).

— 1927. Recherches expérimentales sur la biochimie du scorbut (*Journ. Phys. et Path. Gén.*, 25, 308-18).

— 1927. Sur la teneur des surrénales en adrénaline chez le cobaye privé de vitamine C (*C. R. Soc. Biol.*, 96, n° 8).

— 1928. Recherches expérimentales sur le métabolisme des glucides à l'état normal et au cours de l'inanition (*C. R. Soc. Biol.*, 98, 13, 1110).

MOURIQUAND (G.), LEULIER (A.) et MICHEL (P.). — 1925. Dosage du phosphore et de la chaux du tissu osseux et des dents des animaux soumis à l'avitaminose C (*C. R. Soc. Biol.*, 92, 269).

— 1925. Avitaminose C et glycémie (*C. R. Soc. Biol.*, 92, 271).

— 1925. Fluctuations du fer sanguin au cours du scorbut expérimental (*C. R. Acad. Sc.*, 180, 86).

MOURIQUAND (G.), LEULIER (A.), MICHEL (P.) et IDRAC. — 1925. Avitaminose C et cholestérinémie (*C. R. Acad. Sc.*, 180, 1699).

MOURIQUAND (G.), LEULIER (A.) et SÉDALLIAN (P.). — 1927. Le pH et la réserve alcaline dans l'avitaminose C (*C. R. Acad. Sc.*, 185, 551-3).

MOURIQUAND (G.) et MICHEL (P.). — 1921. Le jus de citron stérilisé est-il antiscorbutique ? (*C. R. Soc. Biol.*, 85, 470).

- MOURIQUAND (G.) et MICHEL (P.). — 1921. Les états scorbutiques passagers et récidivants (*C. R. Soc. Biol.*, 84, 735).
- 1921. Scorbut et acidose (*C. R. Soc. Biol.*, 85, 867).
- 1922. Adjuvants non antiscorbutiques de la substance antiscorbutique (*C. R. Soc. Biol.*, 87, 1404).
- NOBÉCOURT, TIXIER et MAILLET. — 1913. Hémat. et altér. médullaires dans la maladie de Barlow (*Arch. de méd. des enfants*, 241).
- PALLADIN (A.). — 1924. Beiträge Zur Biochemie der avitaminosen. Kohlehydratstoffwechsel bei experimentellen skorbut (*Bioch. Zeitsch.*, 152, 228-245).
- PALLADIN (A.) und KUDRIAWZEWA (A.). — 1924. Beiträge zur Biochemie der avitaminosen Stickstoffwechsel (ins besondere kreatinstoffwechsel) bei experimentellem skorbut (*Bioch. Zeitsch.*, 152, 373-387).
- PALLADIN (A.) und SSAWRON (E.). — 1924. Beiträge Zur biochemie der avitaminosen. IV. Kalkausscheidung und Blutkalk beim experimentellen skorbut (*Bioch. Zeitsch.*, 153, 86-96).
- PALLADIN (A.) and SSAWRON (E.). — 1927. The influence of scurvy and starvation on the chemical composition (*Zhurnal. expil., Biol. Med.*, 5, 237-44).
- PALLADIN (A.) et ZUVERHALOV (D.). — 1928. Etude sur la biochimie des avitaminoses. VII Influence du scorbut expérimental sur la synthèse de l'acide hippurique (*Bioch. Z.*, 195, 8-13).
- PARSONS (H. T.). — 1920. The antiscorbutic content of certain body tissues of the rat. The persistence of the antiscorbutic substance in the liver of the rat after long intervals on a scorbutic diet (*Journ. Biol. Chem.*, 44, 587-602).
- PITZ (W.). — 1918. Studies of experimental scurvy. The in-

fluence of meat and various salts upon the development of scurvy (*Journ. Biol. chem.*, 36, 439-466.)

PORTIER (P.) et LOMBA (J. L.). — 1921. Sur le mécanisme physiologique de la résistance du lapin à l'avitaminose (*C. R. Acad. Sc.*, 172, 1682).

PORTIER (P.) et RANDOIN (MME L.). — 1919. Sur la technique des expériences d'avitaminose par stérilisation (*C. R. Soc. Biol.*, 82, 990).

RANDOIN (MME L.). — 1923. Constitution de deux régimes définis pour l'étude du scorbut et de la polynévrite aviaire (*Bull. Soc. Sc. Hyg. Alim.*, 11, 453-467).

— 1923. La question des vitamines II. Le facteur antiscorbutique (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 5, 806-864).

RANDOIN-FANDARD (MME L.). — 1918. Sucre libre et sucre protéidique du sang (Thèse de doctorat ès Sciences. Paris).

RANDOIN (Mme L.) et LOMBA (J. L.). — 1923. Production du scorbut chez le cobaye et le lapin jeune au moyen d'un nouveau régime complet et biochimiquement équilibré, uniquement dépourvu de facteur C (*C. R. Acad. Sc.*, 176, 1003).

— 1923. Etude du scorbut produit par un régime complet biochimiquement équilibré et uniquement dépourvu de facteur C (*C. R. Acad. Sc.*, 176, 1973).

RANDOIN (Mme L.) et MICHAUX (Mlle A.). — 1925. Variations du taux de l'urée dans le sang du cobaye sous l'influence d'un régime déséquilibré par manque de facteur antiscorbutique (*C. R. Acad. Sc.*, 180, 1063).

— 1925. Réserves glycogéniques et glycémie artérielle (effective et protéidique) au cours du scorbut expérimental (*C. R. Acad. Sc.*, 181, 1179).

— 1926. Variations comparatives de la teneur des sur-

rénales en eau, acides gras et cholestérol chez le cobaye normal et chez le cobaye soumis à un régime déséquilibré par absence de vitamine antiscorbutique (*C. R. Acad. Sc.*, 183, 1055).

RANDOIN (Mme L.) et MICHAUX (Mlle A.). — 1927. Variations de la teneur en fer du foie, de la rate et du sang sous l'influence d'un régime déséquilibré par absence complète de vitamine antiscorbutique (*C. R. Acad. Sc.*, 185, 365).

— 1928. Variations comparatives de la teneur du foie et de la rate en eau, acides gras et cholestérol chez le cobaye normal et chez le cobaye soumis à un régime privé de vitamine antiscorbutique (*C. R. Acad. Sc.*, 187, 146).

— 1928. Sur la teneur des reins en eau, acides gras et cholestérol chez le cobaye normal et chez le cobaye soumis à un régime scorbutigène (*C. R. Soc. Biol.*, 99, 584).

— 1929. Variations comparatives de la teneur du sang en calcium et en fibrinogène chez le cobaye normal et chez le cobaye soumis à un régime privé de vitamine antiscorbutique (*C. R. Soc. Biol.*, 100, 11).

— 1929. Variations comparatives de la teneur du sang en eau et de la résistance globulaire, chez le cobaye normal et chez le cobaye soumis à un régime privé de vitamine antiscorbutique (*C. R. Acad. Sc.*, 188, 729).

SCHEPILEWSKAYA (N.) und JARUSSAYA (N.). — 1925. Zur Frage nach dem experimentellen skorbut der Meerschweinchen (*Bioch Zeitschr.*, 167, 245-264).

SHIPP (H.-L.) and ZILVA (S.-S.). — 1928. Metabolism in scurvy. I. the lactic acid excretion of scorbutic guinea-pigs (*Bioch. Journ.*, 22, 408-15).

- 1928. Metabolism in scurvy. II. The nitrogen absorption and retention of guinea-pigs (*Bioch. Journ.*, 22, 1449).
- SMITH (Th.). — 1925. Bacilli in Swine Disease (*U. S. Dep. Agr., Bur. of anim. Industry; ann. rep.* 86); *Ib.* (*id.*, 1896, 172).
- SMORL. — Ueber die pathogenese der bei morbus Barlow auftretenden knochenveränderungen (*Jahrbuch der kinderheilkunde*, t. LXV, p. 50).
- TERROINE (E.) et WEILL (Mlle J.). — 1913. Indices lipocytiques des tissus au cours d'états physiologiques variés (*Journ. Phys. et Path. Génér.*, 15, 7).
- TOZER (F. M.). — 1920. The effect on the guinea-pig of deprivation of vitamin A and of the antiscorbutic factor with special reference to the condition of the costochondral junctions of the ribs (*Journ. Path. Bact.*, 24, 306-325).
- VENETTE (N.). — 1671. Traité du scorbut où l'on peut connaître fort exactement la plupart des maladies qui arrivent sur la mer, leurs causes, leurs signes et les remèdes dont on se doit servir pour les combattre (LA ROCHELLE, PARIS, Simon Bernard).
- WEILL (E.) et MOURIQUAND (G.). — 1917. Résultats comparés de l'alimentation de cobayes par l'orge complète à l'état quiescent ou à l'état de germination (*C. R. Soc. Biol.*, 80, 33).
- 1918. Recherches sur le scorbut expérimental (*Journ. Phys. Patho. Génér.*, 17, 849-855).
- ZILVA (S. S.). — 1920. The extraction of the fat soluble factor of cabbage and carrot by solvents (*Bioch. Journ.*, 14, 494-501).
- 1923. The influence of reaction on the oxydation of

the antiscorbutic factor in lemon juice (*Bioch. Journ.*, 17, 410-415).

— 1924. The antiscorbutic fraction of lemon juice, II : (*Bioch. Journ.*, 18, 182-185).

— 1925. The antiscorbutic fraction of lemon juice (*Bioch. Journ.*, 19, 589-594).

ZILVA (S. S.) and MIURA. — 1921. The differential dialysis of the antineuritic and the antiscorbutic factors (*Bioch. Journ.*, 15, 422-426).

ZIZINE (P.). — 1925. Les dosages du fer dans le sang et les organes (*Thèse de Doctorat en Médecine*, Paris).

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Les protides du plasma sanguin
au point de vue chimique.

Les rapports qui existent entre le bios et les levures

Vu et approuvé :

Paris, le 3 juin 1929

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

CH. MAURAIN.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY

